

## 審議結果報告書

令和元年9月4日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ブリニューラ脳室内注射液150 mg  
[一般名] セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）  
[申請者名] BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社  
[申請年月日] 平成31年1月7日

### [審議結果]

令和元年8月29日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告書

令和元年 8 月 13 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] プリニューラ脳室内注射液 150 mg  
[一 般 名] セルリポナーゼ アルファ (遺伝子組換え)  
[申 請 者] BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社  
[申請年月日] 平成 31 年 1 月 7 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中にセルリポナーゼ アルファ (遺伝子組換え) を 150 mg 含有する注射剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[本 質]  
(日本名) セルリポナーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトトリペプチジルペプチダーゼ I 酵素前駆体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により產生される。セルリポナーゼ アルファは、544個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質 (分子量: 約66,000) である。  
(英名) Cerliponase Alfa is a recombinant human tripeptidyl-peptidase-I zymogen, produced in Chinese hamster ovary cells. Cerliponase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 66,000) consisting of 544 amino acid residues.

[構 造]

アミノ酸配列 :

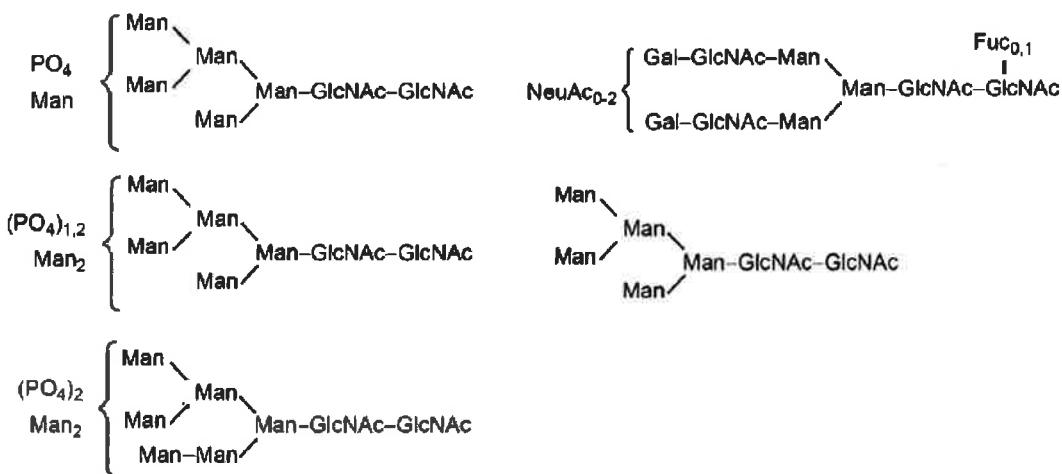
SYSPEPDQRR TLPPGWVSLG RADPEEELSL TFALRQQNVE RLSELVQAVS  
DPSSPQYGYK LTLENNADLV RPSPLTLHTV QKWLLAAGAQ KCHSVITQDF  
LTCWLSIRQA ELLLPGAEFH HYVGGPTETH VVRSPHPYQL PQALAPHVDF  
VGGLHRFPPT SSLRQRPEPQ VTGTVGLHLG VTPSVIRKRY NLTSQDVGG  
TSNNNSQACAO FLEQYFHDSD LAQFMRLFGG NFAHQASVAR VVGQQGRGRA  
GIEASLDVQY LMSAGANIST WVYSSPGRHE GQEFLQWLM LLSNESALPH  
VHTVSYGDDE DSLSSAYIQR VNTELMKAAA RGLTLLFASG DSGAGCWSVS  
GRHQFRPTFP ASSPYVTTVG GTSFQEPFLI TNEIVDYISG GGFSNVFPRP  
SYQEEAVTKF LSSSPHLPPS SYFNASGRAY PDVAALSDGY WVVSNRVPIP  
WVSGTSASTP VFGGTILSLIN EHRIILSGRPP LGFLNPRLYQ QHGAGLFDV  
RGCHESCLDE EVEGQGFCSG PGWDPVTGWG TPNFPALLKT LLNP

ジスルフィド結合 : 実線

部分的プロセシング : N543、P544

糖鎖結合 : N191、N203、N267、N294、N424

主な糖鎖の推定構造 :



Man : マンノース、GlcNAc : N-アセチルグルコサミン、NeuAc : N-アセチルノイロミン酸、

Gal : ガラクトース、Fuc : フコース、 $\text{PO}_4$  : リン酸

分子式 :  $\text{C}_{2657}\text{H}_{4042}\text{N}_{734}\text{O}_{793}\text{S}_{11}$  (タンパク質部分)

分子量 : 約 66,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：(30葉)第420号、平成30年9月14日付け薬事審査発0914第1号）

[審査担当部] 新薬審査第一部

#### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のセロイドリポフスチン症2型に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

#### [効能又は効果]

セロイドリポフスチン症2型

#### [用法及び用量]

通常、セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、300 mg を2週間に1回、脳室内投与する。なお、患者の状態、年齢に応じて適宜減量する。

**[承認条件]**

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 別 紙

### 審査報告 (1)

令和元年 7 月 17 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

#### 申請品目

[販 売 名] ブリニューラ脳室内投与液 150 mg  
[一 般 名] セルリポナーゼ アルファ (遺伝子組換え)  
[申 請 者] BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社  
[申請年月日] 平成 31 年 1 月 7 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中にセルリポナーゼ アルファ (遺伝子組換え) を 150 mg 含有する注射剤

#### [申請時の効能・効果]

セロイドリポフスチン症 2 型

#### [申請時の用法・用量]

通常、セルリポナーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、300 mg を隔週一回脳室内投与する。2 歳未満の患者の場合は、適宜減量する。2.5 mL/時間の速度で投与する。

#### [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	14
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	18
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	38
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	39

#### [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、米国 BioMarin Pharmaceutical Inc.により創製された遺伝子組換えヒトトリペプチジルペプチダーゼ 1 (hTPP1) 酵素前駆体であるセルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）を有効成分とする脳室内投与用の注射剤である。

セロイドリポフスチン症 2 型 (CLN2) はセロイドリポフスチン症 (NCL) の 1 病型であり、リソーム内のセリンプロテアーゼである TPP1 をコードする遺伝子変異により、TPP1 酵素活性が低下し、リソームにポリペプチドが蓄積する遺伝子疾患である。CLN2 は、不可逆的な神經変性の進行を特徴とし、大部分の患者は 2~4 歳で症状が発現するとされ (Neurology 2000; 54: 1676-80、In The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (batten Disease) 2011; 80:109) 、初期症状として痙攣発作や言語発達遅滞等が認められる。その後、4~6 歳では高度の運動障害を呈するとともに、言語機能も喪失し、初発から 3 年後 (6~7 歳) には歩行困難や微細運動の喪失、痙直、認知機能低下、言語障害、重度の延髄機能障害等が発現し、眼球運動や視覚も失われ、自律神経機能のみが維持された状態をきたす。多くは 10~16 歳までに心肺不全や誤飲性肺炎に伴う敗血症等により死亡する (Pediatr Neurol 2017; 69: 102-12、Lancet Child Adolesc Health 2018; 2: 582-90)。

欧米における CLN2 の推定発症率は出生児 10 万人当たり 0.5~1 人 (Am J Med Genet 1992; 42: 536-38) 、推定有病率は 100 万人当たり 0.6~0.7 人であると報告されている (Neuropediatrics 1997; 28: 6-8)。本邦における CLN2 の正確な推定有病率は算出されておらず、その患者数の報告もないが、厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業「ライソゾーム病の病態の解明及び治療法の開発に関する研究」（平成 13 年度 総括・分担研究者報告書 p10）として、2001 年に実施された全国疫学調査では NCL 患者は 21 人確認されており、CLN2 は NCL の約 25%を占めるとの報告から (Biochim Biophys Acta 2013; 1832: 1827-30) 、当該全国疫学調査において NCL として診断された患者の一部に CLN2 患者が含まれている可能性がある。

CLN2 に対する治療薬は本邦では承認されておらず、痙攣発作に対する薬物治療や神經症状に対する緩和療法等が試みられているが、いずれも対症療法に留まる。

本薬は、遺伝子組換え hTPP1 酵素前駆体であり、カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体 (CI-M6PR) を介してリソーム内に取り込まれた後、生体内のプロテアーゼにより活性化され、リソーム内のポリペプチドの蓄積の増加を抑制することで、CLN2 の疾患の進行を抑制させることが期待される酵素補充療法薬である。本剤の投与経路は中枢神経系に直接かつ広範に酵素を分布させるため、脳室内投与が選択された。今般、申請者は、日本人患者を含む 190-201 試験の結果等により本剤の CLN2 に対する有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

海外においては、本剤は、2017 年 4 月に米国、同年 5 月に欧州で承認され、2019 年 6 月現在、7 つの国又は地域で承認されている。

なお、本剤はセロイドリポフスチン症 2 型を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定（指定番号（30 薬）第 420 号、平成 30 年 9 月 14 日付け薬生薬審発 0914 第 1 号）されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト胎盤 cDNA ライブラリーからクローニングされた TPP1 をコードする遺伝子断片を発現ベクター

に挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入し、本薬の製造に最適なクローニングを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EOPC に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、ICH Q5B 及び ICH Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、いずれも製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げつ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

### 2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、増殖・拡大培養、生産培養、培養液の回収、ウイルス不活化 (■)、強陰イオン交換クロマトグラフィー、弱陰イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、濃縮・バッファー交換 (UF/DF)、■膜処理、タンパク質濃度調製・ウイルス除去 (フィルター) 及び無菌ろ過・分注・試験・保管工程からなる。

重要工程は、生産培養、ウイルス不活化 (■)、強陰イオン交換クロマトグラフィー、弱陰イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、濃縮・バッファー交換 (UF/DF)、■膜処理、タンパク質濃度調製・ウイルス除去 (フィルター) 及び無菌ろ過・分注・試験・保管工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

### 2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では宿主細胞である CHO 細胞株以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EOPC について純度試験が実施されている（「2.1.1 細胞基材の調製及び管理」の項を参照）。また、実生産スケールで得られた培養終了後の未精製バルクについて、バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウィルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、これらの試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかつた。なお、生産培養終了後の培養液に対するバイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウィルス試験は、いずれも工程内管理試験として設定されている。

申請製法の精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指數 ( $\log_{10}$ )			
	仮性狂犬病 ウイルス	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	レオウイルス 3 型
ウイルス不活化 (■)	■	■	■	■
■膜処理	■	■	■	■
ウイルス除去 (フィルター)	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指數	>18.24	>14.27	>10.32	>10.82

### 2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、製法 B、製法 C、製法 D、製法 E 及び申請製法とする）。なお、臨床試験では製法 D の原薬を用いて製造され

た製剤が使用された。

- ・ 製法 A から製法 B：原薬の pH、精製工程の変更等
- ・ 製法 B から製法 C：細胞株、培養方法及び製造スケールの変更、精製カラムの削除等
- ・ 製法 C から製法 D：精製カラムの追加、ウイルス不活化工程の追加、ウイルス除去工程の変更等
- ・ 製法 D から製法 E：WCB の追加、カラム工程のパラメータ最適化、ウイルス除去工程の最適化、製造スケールの変更等
- ・ 製法 E から申請製法：製造所、製造スケール及びそれに伴うパラメータの最適化に関する変更等

これらの製法変更時には、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（「2.3 QbD」の項を参照）。

## 2.1.5 特性

### 2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的化学的性質	サイズバリアント、電荷バリアント、粒子径
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル、糖鎖結合部位、シアル酸
生物学的性質	細胞内取込み、酵素活性

生物学的性質について検討が行われ、主なものは以下のとおりであった。

- ・ TPP1 活性を欠損した [REDACTED] 線維芽細胞株を用いた細胞内取込みアッセイにより、本薬の細胞内取込みが確認された。
- ・ [REDACTED] で活性化された本薬の活性化体が [REDACTED] を切断することで生成される [REDACTED] を指標として検討が行われ、本薬の活性化体の酵素活性が確認された。

### 2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

目的物質関連物質は特定されていない。また、切断体、二量体、凝集体、酸化体、糖鎖バリアント及びイソアスパラギン酸変化体が目的物質由来不純物とされた。イソアスパラギン酸変化体は原薬から十分に除去されていることが確認されている。切断体、二量体、凝集体、酸化体及び糖鎖バリアントは原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、エンドトキシン、不純物 A\*、不純物 B\*、不純物 C\*、不純物 D\*、不純物 E\* 及び元素不純物が製造工程由来不純物とされた。宿主細胞由来 DNA、HCP、エンドトキシン、不純物 A\*、不純物 B\* 及び不純物 C\* は製造工程で十分に除去されることが確認されている。エンドトキシン、不純物 A\*、不純物 B\*、不純物 C\*、不純物 D\*、不純物 E\* 及び元素不純物は原薬から十分に除去されていることが確認されている。HCP、不純物 E\* 及びエンドトキシンは原薬の規格及び試験方法により管理される。

## 2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、糖鎖構造解析、純度試験（RPC、SEC、キャピラリー等電点電気泳動、SDS-PAGE（非還元及び還元）及び HCP）、エンドトキシン、微生物限度、シアル酸含量、細胞内取込み及び定量法（タンパク質含量（紫外可視吸光度測定法）及び比活性（合成基質分解法））が設定されている。

### 2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 E	7	-60°C以下	36カ月 <sup>a)</sup>	ポリエチレン製キャップ及び ポリカーボネート製ボトル
	申請製法	5		■カ月 <sup>b)</sup>	
苛酷試験	申請製法	5	5±3°C	■カ月	

a) 7ロットのうち、■ロットは ■カ月までの試験成績が提出されている

b) 5ロットのうち、■ロットは ■カ月までの試験成績が提出されている

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、RPCにおける分解物及びSECにおける凝集体の増加傾向が認められた。

なお、光分解試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、ポリエチレン製キャップ及びポリカーボネート製ボトルを用いて、遮光下、-60°C以下で保存するとき、36カ月とされた。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及びフラッシュ溶液、処方並びに製剤設計

製剤は、1ガラスバイアル（10mL）に、内用液量5mLあたり本薬150mgを含有する注射剤である。製剤には、リン酸水素二ナトリウム七水和物、リン酸二水素ナトリウム一水和物、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム水和物及び注射用水が添加剤として含まれる。

フラッシュ溶液は、製剤投与後に脳室内投与用デバイスに残存する薬液を脳室内に注入し、ライン内の開通性を維持する目的で添付されている。フラッシュ溶液は、1ガラスバイアル（10mL）に、有効成分を含有しない製剤と同一処方の溶液5mLが充填されている。

### 2.2.2 製剤及びフラッシュ溶液の製造方法

製剤の製造工程は、原薬解凍・混合、無菌ろ過、充填・打栓・巻締め、試験、外観検査、凍結・一時保管、保管、表示・包装・保管、試験及び保管工程からなる。

フラッシュ溶液の製造工程は、原液の調製（調製、ウイルス除去・フィルターろ過及び分注・試験・保管）、原液の受入れ・保管、混合、無菌ろ過、充填・打栓・巻締め、試験、外観検査・一時保管、保管、表示・包装・保管、試験及び保管工程からなる。

重要工程は、製剤では無菌ろ過及び充填・打栓・巻締め工程、フラッシュ溶液では原液の調製、無菌ろ過及び充填・打栓・巻締め工程とされている。

製剤及びフラッシュ溶液の製造工程について、それぞれ実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

### 2.2.3 製剤及びフラッシュ溶液の製造工程の開発の経緯

製剤及びフラッシュ溶液の開発段階において、充填量、保存条件、製造所等の変更が行われた（変更前後の製法を、それぞれ旧製法及び申請製法とする）。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤及びフラッシュ溶液の同等性／同質性が確認されている。

### 2.2.4 製剤及びフラッシュ溶液の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（比活性）、浸透圧、pH、糖鎖構造解析、純度試験（RPC、SEC 及び SDS-PAGE（非還元及び還元））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（タンパク質含量（紫外可視吸光度測定法）及び比活性（合成基質分解法））が設定されている。

なお、不溶性微粒子の規格は、「第 1 法により試験を行うとき、1 バイアルあたり 10  $\mu\text{m}$  以上のもの 25,000 個以下及び 25  $\mu\text{m}$  以上のもの 4,000 個以下」とされているが、患者への投与に際し脳室内投与用デバイス内のインラインフィルターを通過することにより、投与液中の不溶性微粒子数は十分に低減されることが確認されている。

フラッシュ溶液の規格及び試験方法として、性状、確認試験（誘導結合プラズマ質量分析法）、浸透圧、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子及び無菌が設定されている。

### 2.2.5 製剤及びフラッシュ溶液の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

		製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
製剤 <sup>a)</sup>	長期保存試験	旧製法	3	$-20 \pm 5^\circ\text{C}$	24 カ月	ブチルゴム栓及び ガラスバイアル
		申請製法	6		■カ月 <sup>b)</sup>	
	加速試験	旧製法	3	$5 \pm 3^\circ\text{C}$	■カ月	
		申請製法	6		■カ月	
フラッシュ 溶液	長期保存試験	旧製法	5	$-20 \pm 5^\circ\text{C}$	24 カ月	ブチルゴム栓及び ガラスバイアル
		申請製法	4	$-20 \pm 5^\circ\text{C}^{\text{c)}$	■カ月 <sup>d)</sup>	
	加速試験	旧製法	5	$5 \pm 3^\circ\text{C}$	■カ月	

a) 製法 E 及び申請製法で製造した原薬から製造された製剤

b) 24 カ月まで安定試験継続中、6 ロットのうち、■ロットは ■カ月、■ロットは ■カ月までの試験成績が提出されている

c)  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  で 12 カ月保存された後、 $-20 \pm 5^\circ\text{C}$  の条件で保存開始されている

d) 36 カ月まで安定性試験継続中、4 ロットのうち、■ロットは ■カ月、■ロットは ■カ月までの試験成績が提出されている

製剤について、長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、RPC における主ピークの減少傾向、並びに SEC における単量体の減少傾向及び凝集体の増加傾向が認められた。

フラッシュ溶液について、長期保存試験及び加速試験において、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、製剤及びフラッシュ溶液の有効期間は、一次容器としてブチルゴム栓及びガラスバイアルを用いて紙箱で遮光下、 $-20^\circ\text{C}$  以下で保存するとき、24 カ月とされた。

## 2.3 QbD

原薬の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- ・ CQA の特定：  
目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般品質特性に関する品質について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。
  - CQA：確認試験、シアル酸含量、外観、バイオバーデン、エンドトキシン、逆相クロマトグラフィーによる類縁物質、サイズバリアント、電荷バリアント、████████における本薬の活性化体の比活性、████████における本薬の比活性、糖鎖プロファイル、細胞内取込み、タンパク質含量、pH、浸透圧、外来性ウイルス、マイコプラズマ、宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物D\*、不純物C\*含量、不純物B\*含量、不純物A\*
- ・ 工程の特性解析  
プロセス特性解析リスクアセスメントにおいて、各工程パラメータのリスクのランク付けが行われ、CQA 及び工程性能に重要な影響を及ぼす入力変数(重要工程パラメータ)及び出力変数(性能特性)の特定がなされた。
- ・ 管理方法の策定  
上記の工程特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、「2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物」及び「2.1.5.3 製造工程由来不純物」の項を参照）。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vitro* での本薬の細胞内への取込みに関する検討、*in vivo* での TPP1 欠損マウス及び TPP1 欠損イヌを用いた生存期間等に対する影響が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が反復投与毒性試験において評価された。副次的薬理試験及び薬力学的相互作用試験は実施されなかった。以下に、主な試験の成績を記述する。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *in vitro* における検討 (CTD4.2.1.1-1)

本薬の細胞内への取込みを評価するために、TPP1活性を欠損したGM09404A線維芽細胞に本薬(0.625～20 nmol/L)を48時間反応させ、細胞内のTPP1酵素活性が測定された。また、本薬のM6PRを介した細胞内への取込みを評価するために、M6P存在下でのTPP1酵素活性も測定された。その結果、細胞内取込み量が最大取込み量の1/2となる本薬の活性体濃度(平均値±標準偏差、3回測定)は3.13±12.1 nmol/Lであり、本薬はM6PRを介して細胞内に取り込まれることが確認された。

#### 3.1.2 *in vivo* における検討

##### 3.1.2.1 TPP1欠損マウスにおける検討 (CTD4.2.1.1-2)

TPP1 欠損マウス（15 過齢、雄 4~6 例/群）に、本薬（0.8 mg）又は溶媒<sup>1)</sup>が髄腔内に 3 日間反復投与され、最終投与 24 時間後に摘出した脳ホモジネートを用いて、TPP1 酵素活性、及び本薬によって分解されるリソソーム蓄積物質の主要成分の一つである SCMAS 量が検討された。その結果、TPP1 酵素活性は、溶媒群（雄 4 例）と比較して本薬の投与により増加した。SCMAS 量は、溶媒群と比較して本薬群で減少した。

TPP1 欠損マウス（雌雄計 16 例/群）に、本薬（0.4 mg）又は溶媒<sup>1)</sup>が髄腔内に 3 日間反復投与され、生存期間が評価された。その結果、生存期間（中央値）は、溶媒群では 113.5 日間、本薬群では 164 日間であった。

### 3.1.2.2 TPP1 欠損イヌ（4 カ月齢）における検討（CTD4.2.1.1-6）

TPP1 欠損イヌ（4 カ月齢、雌雄計 3 例）に、本薬（最大 16 mg）<sup>2)</sup>が脳室内、髄腔内又は大槽内に 2 週間に 1 回、4~6 カ月間反復投与<sup>3)</sup>され、神経症状の発現時期<sup>4)</sup>、T 字型迷路課題遂行能、生存期間等が、溶媒<sup>5)</sup>群（CTD4.2.1.1-4）と比較検討された。その結果、種々の神経症状の発現時期（平均値±標準偏差）は、溶媒群では  $30.9 \pm 2.3 \sim 41.4 \pm 0.4$  週目、本薬群では  $35.8 \pm 4.0 \sim 46.1 \pm 6.1$  週目であった。T 字型迷路課題遂行能は、本薬群では、本薬投与開始後 8 カ月齢の時期まで溶媒群と比較して改善したが、本薬投与中止後は溶媒群と同程度まで悪化した。生存期間（平均値）は、溶媒群では 42.7 週間、本薬群では 50.3 週間であった。

### 3.1.2.3 TPP1 欠損イヌ（2.5 カ月齢）における検討（CTD4.2.1.1-4～5）

TPP1 欠損イヌ（2.5 カ月齢、雌雄計 3 例/群）又は野生型イヌに、本薬（4 又は 16 mg）又は溶媒<sup>1)</sup>が脳室内、髄腔内又は大槽内に 2 週間に 1 回、9 カ月間反復投与<sup>3)</sup>され、神経症状の発現時期<sup>4)</sup>、T 字型迷路課題遂行能、生存期間、大脳皮質、線条体、中脳及び小脳におけるリソソーム内の蓄積物質等が検討された。その結果、種々の神経症状の発現時期（平均値±標準偏差）は、本薬 4 mg 群では  $36.9 \pm 2.8 \sim 51.4 \pm 1.0$  週目、本薬 16 mg 群では  $42.7 \pm 2.4 \sim 62.9 \pm 1.3$  週目であり、溶媒群と比較して、本薬 4 mg 群では 3.5~11 週間、本薬 16 mg 群では 10~30 週間遅延した。T 字型迷路課題遂行能は、溶媒群では、9 カ月齢の時期まで悪化したが、本薬（4 及び 16 mg）群では、14 カ月齢の時期まで野生型イヌと同程度まで改善する傾向が認められた。脳におけるリソソーム蓄積物質は、溶媒群との比較において本薬（4 及び 16 mg）群で明確な改善傾向は認められなかったが、大脳皮質及び線条体では、本薬の用量の増加に伴うリソソーム内の蓄積物質の減少傾向が認められた。各個体の生存期間は、溶媒群では 39.0~47.1 週間であったのに対し、本薬 4 mg 群では 51.0~57.6 週間、本薬 16 mg 群では 56.6~67.0 週間であった。また、TPP1 欠損イヌ（2.5 カ月齢、雌雄計 3 例）に、本薬（最大 48 mg）が、脳室内、髄腔内又は大槽内に 2 週間に 1 回、8~19 カ月間反復投与<sup>3)</sup>され、神経症状の発現時期<sup>4)</sup>、T 字型迷路課題遂行能、生存期間等が検

1) 人工脳脊髄液（148 mmol/L 塩化ナトリウム、3 mmol/L 塩化カリウム、1.4 mmol/L 塩化カルシウム、0.9 mmol/L 塩化マグネシウム、0.8 mmol/L リン酸水素二ナトリウム、0.196 mmol/L リン酸二水素ナトリウム、pH 7.2）

2) 本薬投与 2 又は 3 回目に過敏症が認められたことから、投与 3 回目以降は個体に応じて減量や投与間隔の延長が行われた。

3) CLN2 の進行及びカテーテルを長期間使用することに起因する合併症により投与中止されるまで、本薬の投与が継続された。なお、脳室内への投与が困難となった場合は、髄腔内に投与部位を変更して投与され、さらに髄腔内への投与が困難となった場合は、大槽内投与とされた。

4) 威嚇瞬目反応（片側及び両側）、視覚追跡、企図振戦、頭部振戦、ミオクローヌス、骨盤及び胸部の固有位置感覚、並びに小脳性運動失調及び旋回行動について、週 2 回評価された。

5) 人工脳脊髄液（216.5 mmol/L 塩化ナトリウム、0.8 mmol/L 硫酸マグネシウム、3.01 mmol/L 塩化カリウム、1.4 mmol/L 塩化カルシウム、0.8 mmol/L リン酸水素二ナトリウム、0.2 mmol/L リン酸二水素ナトリウム、pH 7.3）

討された。神経症状の発現時期は、溶媒<sup>5)群 (CTD4.2.1.1-4)</sup>と比較して本薬群で20~50週間遅延した。T字型迷路課題遂行能は、15カ月齢の時期まで溶媒群と比較して改善傾向が認められた。生存期間は、各個体で溶媒群では35.9週間、本薬4mg群では48.5週間、本薬16mg群では87.4週間であった。

### 3.2 安全性薬理試験

本薬の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は表5のとおり、いずれも反復投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照）において評価された。

表5 安全性薬理に関する試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬の投与量	投与経路	所見	CTD
中枢 神経系	イヌ (雌雄計28例)	一般状態・神経学的検査・病理組織学的検査	4、16、48mg	脳室内 <sup>a)</sup>	影響なし	4.2.1.1-4 4.2.1.1-5 4.2.1.1-6
心血管系	イヌ (雌雄計6例)	心電図、心拍数	16mg	脳室内 <sup>a)</sup>	影響なし	4.2.1.1-6
	カニクイザル (雌計15例)	心電図	5、14、20mg	脳室内		4.2.3.1-1
呼吸系	イヌ (雌雄計32例)	一般状態・病理組織学的検査	4、16mg	脳室内 <sup>a)</sup>	影響なし	4.2.1.1-3 4.2.1.1-4 4.2.1.1-5 4.2.1.1-6
	カニクイザル (雌雄計18例)	一般状態・病理組織学的検査	5、14、20mg	脳室内		4.2.3.1-1 4.2.3.1-2

a) 一部の試験では、脳室内への投与が困難となった場合は、髄腔内に投与部位を変更して投与され、さらに髄腔内への投与が困難となった場合は、大槽内投与とされた。

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、以下のように説明している。本薬は、544個のアミノ酸から構成される遺伝子組換えhTPP1前駆体であり、アミノ酸配列は、生体内のhTPP1前駆体と同一である。5箇所のN-結合型糖鎖プロファイルのアスパラギン酸残基(Asn191、Asn203、Asn267、Asn294、Asn424)にビス-リン酸化高マンノース型糖鎖等のN-結合型糖鎖が結合しており、この糖鎖を介してCI-M6PRにより標的細胞内やリソソーム内に取り込まれる(J Biol Chem 2001; 276: 2249-55)。その後、酸性環境下で生体内のプロテアーゼによりプロペプチド断片が切離されて活性型酵素となり(J Biol Chem 2004; 279: 31058-67、J Bio Chem 2009; 284: 3985-97等)、リソソーム内に蓄積したポリペプチドからトリペプチドを切断し、その蓄積物質の増加を抑制することで、CLN2の疾患の進行が抑制されると考えられる。

効力を裏付ける試験で用いられたTPP1欠損マウスでは自然経過で7週齢、TPP1欠損イヌでは自然経過で6~7カ月齢で、中枢神経系のリソソーム蓄積物質や神経変性症状、認知機能障害が認められることが報告されている(J Neurosci 2004; 24: 9117-26、Invest Ophthalmol Vis Sci 2008; 49: 2686-95等)。本薬投与によるリソソーム内の蓄積物質への影響について、TPP1欠損イヌに本薬(4又は16mg)を投与したとき、大脳皮質、線条体、中脳及び小脳におけるリソソーム内の蓄積物質は、溶媒投与と比較して減少していくなかったが、当該結果は、TPP1欠損イヌにおける生存期間が溶媒群では極めて限られているため、リソソーム内の蓄積物質が少ないこと等が影響したことによると考えられた。大脳皮質及び線条体では、本薬4mg群と16mg群を比較した結果、本薬の用量の増加に伴うリソソーム内の蓄積物質の減少傾向が認められた。CLN2の臨床症状に関して、神経症状は、TPP1欠損イヌ(2.5及び4カ月齢)において、本薬群は溶媒群と比較して発症までの期間が延長し、本薬の用量が増加するにつれて延長する傾向が認められた。生存期間については、TPP1欠損マウス及びTPP1欠損イヌのいずれにおいても、本薬投与により延長

傾向が認められた。以上の結果から、CLN2患者に本剤を投与することにより、神経症状の発症遅延や認知機能障害の進行が抑制される可能性等が示唆された。

機構は、提示された試験から、本薬の投与により脳におけるリソソーム内の蓄積物質の減少傾向、神経症状の発症遅延やT字型迷路課題遂行能の悪化抑制を示唆する結果や延命効果等が得られていることから、本薬の薬理作用は示されていると考える。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬をイヌ又はサルに単回脳室内、髄腔内又は大槽内投与したときの薬物動態が検討された。また、イヌを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復脳室内、髄腔内又は大槽内投与したときの薬物動態が検討された。CSF 中及び血漿中の本薬濃度の測定には ELISA 法が用いられ、定量下限はイヌでは 0.9 及び 1.2 ng/mL、サルではいずれも 10 ng/mL であった。CNS における本薬の活性体濃度測定には ELISA 法が用いられ、サルでの定量下限は 7.5 ng/mL であった。CSF 中及び血漿中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体の検出には電気化学発光法が用いられた。以下に、主な試験の成績を記述する。

##### 4.1 吸収

###### 4.1.1 単回投与 (CTD4.2.3.1-1)

雌性サルに本薬 5、14 又は 20 mg を約 4 時間かけて単回脳室内投与したときの CSF 中及び血漿中の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。抗セルリポナーゼ アルファ抗体は、CSF 中及び血漿中とともに、いずれの個体でも認められなかった。

表 6 本薬を単回脳室内投与したときの CSF 中及び血漿中の薬物動態パラメータ

測定対象	用量(mg)	例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (μg·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
CSF	5	3	317.56±304.68	1045.15±929.80	3.67±0.289	7.63±1.05
	14	9	968.48±323.43	5770.17±1112.25	4.08±0.492	24.1±23.6
	20	3	1578.85±2212.29	6301.85±7178.92	4.17±0.289	4.45, 12.7
血漿	5	3	1.67±2.05	6.54±6.04	3.83±0.29	15.5±8.06
	14	9	3.67±2.10	16.76±4.63	4.25±0.61	6.16±2.16
	20	3	4.94±2.85	28.13±14.52	3.83±0.29	6.31±3.21

平均値±標準偏差。2 例の場合は個々の値

C<sub>max</sub> : CSF 中又は血漿中の最高濃度、AUC<sub>0-t</sub> : 投与後から最終定量時間 t までの CSF 中又は血漿中濃度一時間曲線下面積、

t<sub>max</sub> : CSF 中又は血漿中の最高濃度到達時間、t<sub>1/2</sub> : 消失半減期

###### 4.1.2 反復投与 (CTD4.2.1.1-4)

野生型又は TPP1 欠損の雌雄イヌに本薬 4 又は 16 mg を 2 週間に 1 回、約 2 時間又は約 4 時間かけて反復脳室内投与<sup>6)</sup>したときの CSF 中及び血漿中の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。抗セルリポナーゼ アルファ抗体は、4 mg 群及び 16 mg 群の CSF 中及び血漿中において、投与 18 週目（投与 10 回目）に全例で認められた。

6) 本薬 4 mg は毎回約 2 時間、本薬 16 mg は 6 例のうち 2 例は初回～投与 4 回目は約 2 時間、投与 5 回目以降は約 4 時間、3 例は初回～投与 3 回目は約 2 時間、投与 4 回目以降は約 4 時間、残りの 1 例は毎回約 4 時間かけて脳室内投与とされた。なお、本試験では、脳室内への投与が困難となった場合は、髄腔内に投与部位を変更して投与され、さらに髄腔内への投与が困難となった場合は、大槽内投与とされた。

表7 本薬を2週間に1回反復脳室内投与したときのCSF中及び血漿中の薬物動態パラメータ

測定対象	遺伝型	用量(mg)	測定時点	例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (μg·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL(mL/h)	V <sub>Z</sub> (mL)
CSF	野生型	4	初回	1	647	2300	2.50	6.44	1.74	16.2
		16	初回	3	1180±1200	5140±4330	3.50±1.32	5.05±2.21	10.0±13.4	92.0±138
		18週目 <sup>a)</sup>	1		4210	25800	5.00	2.70	0.621	2.41
	TPP1欠損	4	初回	1	299	1450	3.00	14.0	2.75	55.6
		16	初回	3	1750±630	7770±2420	2.83±0.289	6.67±4.68	2.23±0.834	20.5±12.1
		18週目 <sup>a)</sup>	1		380	4680	8.00	2.72	3.42	13.4
血漿	野生型	4	初回	3	0.247±0.258	1.21±0.793	1.67±0.577	16.0±19.8	3950±2060	125000±183000
		18週目 <sup>a)</sup>	3		0.0171±0.0234 <sup>b)</sup>	0.038±0.0504 <sup>d)</sup>	3.00±2.65 <sup>e)</sup>	15.1, 1.12 <sup>f)</sup>	67600, 40300 <sup>g)</sup>	11470000, 65100 <sup>h)</sup>
		16	初回	3	1.83±0.155	6.51±0.73	2.83±1.04	8.44±1.33	2470±285	29700±2250
		18週目 <sup>a)</sup>	3		2.48±3.75 <sup>b)</sup>	10.8±14.1 <sup>b)</sup>	8.00±0 <sup>b)</sup>	—	—	—
		38週目 <sup>b)</sup>	1		0.0163 <sup>b)</sup>	0.0684 <sup>d)</sup>	4.00 <sup>b)</sup>	—	—	—
	TPP1欠損	4	初回	3	0.805±0.949	2.49±2.68	2.00±0	4.74±0.276	3080±2160	21600±15500
		16	初回	3	1.73±1.42	3.79±1.74	3.33±2.31	9.50±2.50	4910±2450	73300±55400
		18週目 <sup>a)</sup>	2		0.0307, 0.00423 <sup>b)</sup>	0.169, 0.007 <sup>b)</sup>	8.00, 4.00 <sup>b)</sup>	—	—	—
		38週目 <sup>b)</sup>	2		0.0137 <sup>b)</sup> , 0.0243 <sup>b)</sup>	0.0519 <sup>b)</sup> , 0.0974 <sup>b)</sup>	4.00 <sup>b)</sup> , 4.50 <sup>b)</sup>	9.75 <sup>b), j)</sup>	91900 <sup>b), j)</sup>	1290000 <sup>b), j)</sup>

平均値士標準偏差、2例以下の場合は個々の値、—：未算出

C<sub>max</sub>：CSF中又は血漿中の最高濃度、AUC<sub>0-t</sub>：投与後から最終定量時間tまでのCSF中又は血漿中濃度一時間曲線下面積、t<sub>max</sub>：CSF中又は血漿中の最高濃度到達時間、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、CL：見かけのクリアランス、V<sub>Z</sub>：分布容積

a) 投与10回目、b) 投与20回目

c) 3例のうち2例は脳室内投与時の値(0.00334及び0.0039 μg/mL)、1例は髄腔内投与時の値(0.0441 μg/mL)

d) 3例のうち2例は脳室内投与時の値(0.0130及び0.00501 μg·h/mL)、1例は髄腔内投与時の値(0.096 μg·h/mL)

e) 3例のうち2例は脳室内投与時の値(2.00及び6.00 h)、1例は髄腔内投与時の値(1.00 h)

f) 3例のうち各1例は脳室内投与時の値(0.00695 μg/mL)、大槽内投与時の値(6.80 μg/mL)、髄腔内投与時の値(0.632 μg/mL)

g) 3例のうち各1例は脳室内投与時の値(0.0485 μg·h/mL)、大槽内投与時の値(26.8 μg·h/mL)、髄腔内投与時の値(5.46 μg·h/mL)

h) 3例のうち各1例は脳室内投与時の値(8.00 h)、大槽内投与時の値(8.00 h)、髄腔内投与時の値(8.00 h)

i) 髄腔内投与時の値、j) 1例

#### 4.2 分布 (CTD4.2.3.1-1)

雌雄サルに本薬 14 mg を約 4 時間かけて単回脳室内投与したときの CNS における本薬の活性体濃度の薬物動態パラメータは、表8のとおりであった。

表8 本薬 14 mg を単回脳室内投与したときの CNS における本薬の活性体濃度の薬物動態パラメータ

CNS の各組織	C <sub>max</sub> (ng/mg protein)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·day/mg protein)	t <sub>max</sub> (day)	t <sub>1/2</sub> (day)
小脳(深部)	70.1	799	7.0	—
小脳(表層部)	97.3	1030	3.0	12.2
大脳皮質(深部)	65.3	764	3.0	87.2
大脳皮質(表層部)	156	1310	3.0	8.39
髓質(深部)	171	1430	3.0	8.71
髓質(表層部)	73.1	931	3.0	60.9
中脳(深部)	72.4	888	7.0	—
中脳(表層部)	73.1	932	3.0	60.9
後頭皮質(深部)	141	1160	3.0	9.32
後頭皮質(表層部)	236	2030	3.0	15.5
線条体(深部)	266	1410	3.0	14.0
線条体(表層部)	124	1180	3.0	12.7
視床(深部)	266	1410	3.0	3.67
視床(表層部)	90.1	1090	7.0	—
頸髄	875	4490	3.0	3.1
胸髄	392	2350	3.0	4.56
腰髄	557	3320	3.0	3.51

9例(3例/時点)、各測定時点の平均値から算出、—：未算出

C<sub>max</sub>：CNSにおける最高濃度、AUC<sub>0-t</sub>：投与後から最終定量時間tまでのCNSにおける濃度一時間曲線下面積、t<sub>max</sub>：CNSにおける最高濃度到達時間、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、表層部：表面から3mm未満、深部：表面から3mm超

#### 4.3 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

#### 4.4 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。本剤の用法について、サルに本薬 14 mg を単回脳室内投与したときの CNS における本薬の活性体の半減期がほとんどの組織部位で 3~15 日の範囲であったこと、TPP1 欠損ヒト線維芽細胞リソソーム中の活性型遺伝子組換え hTPP1 の半減期が 11.5 日と報告されていること (J Biol Chem 2001; 276: 2249-55) から、CNS の各組織中における本薬の活性体における曝露が 2 週間に 1 回の投与間隔で維持されることが期待される旨を申請者は説明しており、本剤の臨床試験における投与経験等も踏まえると用法に対する申請者の説明は受け入れ可能と考えるが、本剤の用法・用量については、「7.R.5 用法・用量について」の項で、臨床試験における本剤の有効性及び安全性も踏まえて引き続き検討したい。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬を用いた単回投与毒性試験、反復投与毒性試験が実施された。GLP 非適用で実施された試験については、参考資料として提出された。

#### 5.1 単回投与毒性試験

サルを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 9）。死亡及び急性毒性の兆候は認められず、概略の致死量は 20 mg 超と判断された。

表 9 単回投与毒性試験の概略

試験系	投与経路	用量 (mg)	主な所見	概略の致死量 (mg)	添付資料 CTD
雌 カニクイザル	脳室内	0 <sup>a)</sup> 、5、14、20	毒性変化なし	>20	参考 4.2.3.1-1
雌雄 カニクイザル	髄腔内	14	毒性変化なし	>14	参考 4.2.3.1-2

a) 216.5 mmol/L 塩化ナトリウム、0.8 mmol/L 硫酸マグネシウム、3.01 mmol/L 塩化カリウム、1.4 mmol/L 塩化カルシウム、0.8 mmol/L リン酸水素二ナトリウム、0.2 mmol/L リン酸二水素ナトリウムを含む溶液、pH 7.3

#### 5.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、イヌを用いた最長 18 カ月間の反復投与毒性試験が実施された。主な所見は表 10 のとおりであり、毒性学的意義のある変化は認められなかった。

BMN190-12-009 試験 (CTD4.2.1.1-5) において、イヌに本薬を 2 週間に 1 回、最長 18 カ月反復投与したときの無毒性量 (48 mg<sup>7)</sup>) における初回投与時の本薬の CSF 中及び血漿中の AUC<sub>0-t</sub> は、それぞれ 10600 µg·h/mL 及び 40.2 µg·h/mL であり、190-201 試験においてヒトに本剤の臨床最大用量 (300 mg) を初回投与したときの CSF 中及び血漿中の AUC<sub>0-t</sub> (9510 µg·h/mL 及び 24.1 µg·h/mL) と比較して、約 1.11 倍及び約 1.67 倍であった。

<sup>7)</sup> BMN190-12-009 試験における本薬の最高投与量 (48 mg) については、本薬の濃度、投与速度及び投与時間を踏まえ、実現可能な投与量を考慮して設定された。

表10 反復投与毒性試験の概略

試験系	投与経路 <sup>a)</sup>	投与期間	用量 (mg)	主な所見	無毒性量 (mg)	添付資料 CTD
雌雄 イヌ (ダックスフンド) 雄: TPP1 欠損 雌: 野生型	大槽内	3 カ月 (月1回)	0 <sup>b)</sup> 、 32	32: 顔面浮腫、紅斑、尋麻疹、粘膜蒼白化、嘔吐、頻脈及び血圧低下 <sup>d)</sup>	32	参考 4.2.1.1-3
雌雄 イヌ (ダックスフンド) 野生型又は TPP1 欠損	脳室内 <sup>c)</sup>	9 カ月 (2週間に1回)	0 <sup>b)</sup> 、 4、 16	16: 顔面浮腫、紅斑、尋麻疹、血圧低下、下痢及び嘔吐 <sup>d)</sup>	16	参考 4.2.1.1-4
雌雄 イヌ (ダックスフンド) TPP1 欠損	脳室内 <sup>c)</sup>	最長 18 カ月 <sup>b)</sup> (2週間に1回)	最高 48	48: 顔面浮腫、紅斑、尋麻疹、血圧低下、下痢及び嘔吐 <sup>d)</sup>	48	参考 4.2.1.1-5
雌雄 イヌ (ダックスフンド) 野生型又は TPP1 欠損	脳室内 <sup>c)</sup>	最長 6 カ月 <sup>b)</sup> (2週間に1回)	最高 16	毒性所見なし	16	参考 4.2.1.1-6

a) 一部の試験では、脳室内への投与が困難となった場合は、髄腔内に投与部位を変更して投与され、さらに髄腔内への投与が困難となつた場合は、大槽内投与とされた。

b) 一部の動物ではカテーテルを長期間使用したことによる合併症により投与を中止した。

c) 216.5 mmol/L 塩化ナトリウム、0.8 mmol/L 硫酸マグネシウム、3.01 mmol/L 塩化カリウム、1.4 mmol/L 塩化カルシウム、0.8 mmol/L リン酸水素二ナトリウム、0.2 mmol/L リン酸二水素ナトリウム、pH 7.3

d) 異種のヒトタンパク質をイヌに持続投与したことによる過敏症反応であり、毒性学的意義は低いと判断された。

### 5.3 遺伝毒性試験

本薬はグリコシリ化ヒト遺伝子組換えタンパクであり、その化学的構造及び作用機序から DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用することは考えにくいことから、本薬の遺伝毒性試験は実施されていない。

### 5.4 がん原性試験

がん原性試験は実施されていない。申請者は、本薬のがん原性について、以下のように説明している。本薬は酵素補充療法薬として投与される内因性物質であり、免疫修飾物質ではなく、DNA 結合や細胞増殖への影響も予想されない。また、本薬は不活性酵素前駆体として投与され、リソソームの取り込み後に活性化されることから、その酵素活性はリソソームに限られる。以上を踏まえると、本薬にがん原性は予測されず、最長 18 カ月間の反復投与毒性試験においても前がん病変は認められなかった。

### 5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は実施されていない。申請者は、本薬の生殖発生毒性について、以下のように説明している。本薬の対象疾患である CLN2 患者は生殖年齢に達するまでに疾患が著しく進行し、早期に死に至ることから、生殖発生毒性試験は実施しなかった。なお、0190-10-077 試験 (CTD4.2.1.1-4) 及び BMN0190-12-009 試験 (CTD4.2.1.1-5)において、本薬の受胎能に対する影響を明らかにするために精巣、子宮頸、子宮及び卵巣について病理組織学的検査を実施した結果、これらの生殖器官で毒性学的に懸念される所見は認められなかった。

### 5.6 局所刺激性試験

単独の局所刺激性試験は実施されていないが、サルを用いた単回脳室内投与毒性試験 (CTD4.2.3.1-1) で投与後 3、7 及び 14 日目に投与部位の病理組織学的検査が実施された。その結果、溶媒群を含むすべての個体で、脳内留置した脳室内投与用カテーテルの経路に沿って、神経変性及び顆粒球浸潤が観察さ

れた。これらの変化は脳室内投与用カテーテルの物理的刺激に伴う変化と判断されており、それ以外の影響は認められなかつたことから、本薬は局所刺激性を示さないと判断された。

### 5.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の毒性プロファイルについて、以下のように説明している。本薬の非臨床毒性試験における主要な所見は、サル及びイヌで認められた CNS 留置カテーテル近傍の炎症及びイヌに異種のヒトタンパク質を反復投与したことによる過敏症反応であった。投与器具に起因する炎症は、CNS に投与器具を留置することにより予想された結果であり、過敏症反応はイヌにおける抗ヒトタンパク質の產生との関連が考えられる。また、本薬に関連した CNS 及び全身器官の毒性は認められなかつた。

機構は、以下のように考える。本薬の非臨床毒性試験について、より高用量の本薬を投与する場合には、長時間の投与時間を要し、頭蓋内圧に対する有害な影響が発現する可能性があること、及び動物の麻酔継続時間に限界があることから、本薬の投与量に制限が生じる状況である。したがつて、実施された本薬の非臨床毒性試験で得られている曝露量について、ヒトに本剤の臨床最大用量を投与したときの曝露量 (AUC) と比較するための十分な曝露量が得られているとは判断できないが、実施された非臨床毒性試験からは、ヒトの安全性に対して懸念されるような知見は認められていないと判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

CSF 中及び血漿中の本薬の定量には、電気化学発光法が用いられ、定量下限はそれぞれ ■ 及び ■ ng/mL であった。CSF 中及び血清中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体の検出には電気化学発光法、CSF 中の中和抗体の検出には蛍光標識された本薬のヒト Jurkat 細胞内への取り込み阻害を評価した検出法が用いられた。

### 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人を含む CLN2 患者を対象とした 190-201 試験、当該試験を完了した患者を対象とした継続投与試験（190-202 試験）及び CLN2 患者を対象とした海外臨床試験（190-203 試験）が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

#### 6.2.1 日本人を含む CLN2 患者を対象とした海外臨床試験（CTD5.3.5.2.1 : 190-201 試験<2013 年 9 月～2015 年 11 月>）

日本人及び外国人の遅発性乳児型 CLN2 患者（目標患者数 22 例）を対象に、本剤を脳室内投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1 日本人を含む CLN2 患者を対象とした海外臨床試験」の項を参照）。

総投与例数 24 例（用量漸増期及び固定用量投与期で本剤が投与されたコホート 1 の 3 例、コホート 2 の 3 例（日本人 1 例）、コホート 3 の 4 例、固定用量投与期から本剤が投与開始された 14 例）のうち、CSF 中濃度未測定の 1 例（コホート 3 の 1 例）を除く 23 例が用量漸増期又は固定用量投与期における CSF 中の薬物動態解析対象集団とされた。さらに、このうち血漿試料の取扱いが不適切であった 10 例

を除く 14 例（コホート 2 の 100 mg が投与された 1 例、コホート 3 の 300 mg が投与された 1 例、固定用量投与期から 300 mg が投与開始された 12 例）が血漿中の薬物動態解析対象集団とされた。

30、100 又は 300 mg を用量漸増期又は固定用量投与期において初回脳室内投与したときの CSF 中及び血漿中の薬物動態パラメータは、表 11 のとおりであった。

表 11 30、100 又は 300 mg を用量漸増期又は固定用量投与期において初回脳室内投与したときの CSF 中及び血漿中の薬物動態パラメータ

測定対象	投与量	例数	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL ( $\text{mL}/\text{h}$ )	$V_z$ ( $\text{mL}$ )
CSF	30 mg	3	221±43	1600±391	4.50 [4.33, 8.08]	11.5±6.61	16.7±1.88	286±190
	100 mg	3 <sup>a)</sup>	2320±2880	24000±33500	4.50 [4.42, 4.50]	8.94±3.67	15.5±13.1	238±205
	300 mg	17	1490±942	9510±4130	4.50 [4.25, 5.75]	7.35±2.90	38.7±19.8	435±412
血漿	100 mg	1	0.357	11.4	24.0	—	—	—
	300 mg	13	1.39±1.04	24.1±23.2	12.0 [4.25, 24.5]	11.8 <sup>b)</sup>	21000 <sup>b)</sup>	356000 <sup>b)</sup>

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ ：中央値 [範囲]、—：未算出

$C_{\max}$ ：CSF 中又は血漿中の最高濃度、 $AUC_{0-t}$ ：投与後から最終定量時間  $t$  までの CSF 中又は血漿中濃度一時間曲線下面積、

$t_{\max}$ ：CSF 中又は血漿中の最高濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、CL：見かけのクリアランス、 $V_z$ ：分布容積

a) 日本人 1 例を含む、b) 1 例

固定用量投与期から 300 mg を 2 週間に 1 回反復脳室内投与した患者における CSF 中及び血漿中の薬物動態パラメータは、表 12 のとおりであった。

表 12 固定用量投与期から 300 mg を 2 週間に 1 回反復脳室内投与した患者における CSF 中及び血漿中の薬物動態パラメータ

測定対象	測定時点	例数	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL ( $\text{mL}/\text{h}$ )	$V_z$ ( $\text{mL}$ )
CSF	初回投与時	13	1430±1040	9450±4630	4.50 [4.25, 5.75]	7.74±3.02	40.8±22.2	480±460
	投与 5 週時 <sup>a)</sup>	14	1770±980	13000±5170	4.25 [3.83, 4.50]	7.10±1.69	26.8±12.7	261±106
	投与 13 週時 <sup>b)</sup>	13	1500±382	11700±3640	4.25 [4.00, 4.50]	7.34±1.68	27.8±8.13	289±92.2
血漿	初回投与時	12	1.43±1.08	25.9±23.2	12.0 [4.25, 24.5]	11.8 <sup>c)</sup>	21000 <sup>c)</sup>	356000 <sup>c)</sup>
	投与 5 週時 <sup>c)</sup>	12	2.40±1.30	40.9±24.3	12.0 [7.50, 24.2]	—	—	—
	投与 13 週時 <sup>b)</sup>	9	1.08±0.964	17.0±17.5	12.3 [4.25, 75.9]	—	—	—

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ ：中央値 [範囲]、—：未算出

$C_{\max}$ ：CSF 中又は血漿中の最高濃度、 $AUC_{0-t}$ ：投与後から最終定量時間  $t$  までの CSF 中又は血漿中濃度一時間曲線下面積、

$t_{\max}$ ：CSF 中又は血漿中の最高濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、CL：見かけのクリアランス、 $V_z$ ：分布容積

a) 投与 3 回目、b) 投与 7 回目、c) 1 例

### 6.2.2 CLN2 患者を対象とした海外臨床試験（CTD5.3.5.2.3 : 190-203 試験<2016 年 1 月～継続中>）

外国人 CLN2 患者（目標患者数 5 例）を対象に、本剤を脳室内投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.3 CLN2 患者を対象とした海外臨床試験」の項を参照）。

200 又は 300 mg を脳室内投与したときの個々の患者における CSF 中及び血漿中の薬物動態パラメータは、表 13 のとおりであった。

表13 200又は300mgを脳室内投与したときの個々の患者におけるCSF中及び血漿中の薬物動態パラメータ<sup>a)</sup>

患者番号 (ベースラインの年齢)	用量 (mg)	測定時点	測定対象	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (μg·h/mL)
患者1 (■歳)	300	投与97週時 <sup>b)</sup>	血漿	6.4	216
患者2 (■歳)	300	投与97週時 <sup>b)</sup>	血漿	3.19	66.9
患者3 (■歳)	300	初回投与時	CSF	508	2380
			血漿	10.3	115
	300	投与25週時 <sup>c)</sup>	CSF	1540	6130
			血漿	11	128
患者4 (■歳)	200	初回投与時	CSF	511	2720
	300	投与25週時 <sup>c)</sup>	血漿	9.46	72.7
			CSF	2.97	36
			血漿	21.8	237
患者5 (■歳)	300	投与25週時 <sup>c)</sup>	CSF	659	3720
			血漿	15	148

C<sub>max</sub> : CSF中又は血漿中の最高濃度。AUC<sub>0-t</sub> : 投与後から最終定量時間tまでのCSF中又は血漿中濃度一時間曲線下面積

a) 本試験では2016年11月(データカットオフ)以降に薬物動態の評価が行われ、本薬物動態パラメータは、2016年11月～2018年4月までに本剤が投与された5例におけるデータを示す。

b) 投与49回目、c) 投与13回目

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 日本人及び外国人の薬物動態について

申請者は、日本人及び外国人の薬物動態について、以下のように説明している。190-201試験において100又は300mgを脳室内投与したときの日本人1例のCSF中の薬物動態パラメータは表14のとおりであった。なお、日本人における血漿中の本薬濃度は得られなかつた。外国人2例に100mgを初回脳室内投与したときのCSF中の曝露量(C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>)と比較した結果、外国人1例では日本人と比較して曝露量が高値を示したが(C<sub>max</sub>: 5640 μg/mL、AUC<sub>0-t</sub>: 62700 μg·h/mL)、もう1例では同程度(C<sub>max</sub>: 646 μg/mL、AUC<sub>0-t</sub>: 5740 μg·h/mL)であり、日本人で曝露量が高くなる傾向は認められなかつた。また、日本人に300mgを反復脳室内投与したときの薬物動態パラメータは、外国人に300mgを反復脳室内投与したときの薬物動態パラメータ(表12:外国人データのみ)と比較して曝露量が大きく異なる傾向は認められなかつた。

表14 100又は300mgを脳室内投与したときの日本人のCSF中の薬物動態パラメータ(190-201試験)

(年齢/体重)	用量(mg)	測定時点	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (μg·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h)	Vz (mL)
日本人 (■歳/■kg)	100	初回投与時 <sup>a)</sup>	665	3620	4.50	10.3	27.6	409
	300	初回投与時 <sup>b)</sup>	1380	10800	4.50	8.59	27.9	345
		固定用量投与期から投与5週時 <sup>c)</sup>	1930	14900	4.50	9.57	20.1	278
		固定用量投与期から投与13週時 <sup>d)</sup>	2070	17500	4.50	5.43	17.1	134

C<sub>max</sub> : CSF中の最高濃度、AUC<sub>0-t</sub> : 投与後から最終定量時間tまでのCSF中濃度一時間曲線下面積、t<sub>max</sub> : CSF中の最高濃度到達時間、t<sub>1/2</sub> : 消失半減期、CL : 見かけのクリアランス、Vz : 分布容積

a) 用量漸増期(コホート2)における100mg初回投与時、b) 用量漸増期(コホート2)における300mg初回投与時

c) 用量漸増期(コホート2)からの投与も含めて300mgの投与8回目

d) 用量漸増期(コホート2)からの投与も含めて300mgの投与12回目

また、190-201試験において年齢及び体重が日本人と同程度の外国人2例に100又は300mgを脳室内投与したときのCSF中の薬物動態パラメータは表15のとおりであり、日本人と大きな違いは認められなかつた。

表 15 年齢及び体重が日本人と同程度の外国人 2 例における CSF 中の薬物動態パラメータ

(年齢/体重)	用量 (mg)	測定時点	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL ( $\text{mL}/\text{h}$ )	$V_z$ ( $\text{mL}$ )
外国人 (■歳/■kg)	100	初回投与時 <sup>a)</sup>	827	8320	4.50	5.98	12.0	104
	300	初回投与時 <sup>b)</sup>	1270	11500	4.50	6.82	26.1	256
		固定用量投与期 から投与5週時 <sup>c)</sup>	1580	13700	6.50	5.55	21.9	176
		固定用量投与期 から投与13週時 <sup>d)</sup>	1290	13000	4.50	5.43	23.0	180
外国人 (■歳/■kg)	300	初回投与時 <sup>e)</sup>	1540	8370	4.50	9.48	35.9	490
		固定用量投与期 から投与5週時 <sup>f)</sup>	1360	8670	4.50	7.60	34.6	379
		固定用量投与期 から投与13週時 <sup>g)</sup>	1090	7690	4.50	8.34	39.0	469

 $C_{\max}$  : CSF 中の最高濃度、 $AUC_{0-t}$  : 投与後から最終定量時間  $t$  までの CSF 中濃度一時間曲線下面積。 $t_{\max}$  : CSF 中の最高濃度到達時間、 $t_{1/2}$  : 消失半減期、CL : 見かけのクリアランス、 $V_z$  : 分布容積

a) 用量漸増期 (コホート 1) における 100 mg 初回投与時、b) 用量漸増期 (コホート 1) における 300 mg 初回投与時

c) 用量漸増期 (コホート 1) からの投与も含めて 300 mg の投与 5 回目

d) 用量漸増期 (コホート 1) からの投与も含めて 300 mg の投与 9 回目、e) 用量漸増期 (コホート 3) における 300 mg 初回投与時

f) 用量漸増期 (コホート 3) からの投与も含めて投与 5 回目、g) 用量漸増期 (コホート 3) からの投与も含めて投与 9 回目

機構は、190-201 試験において本剤が投与された日本人患者は 1 例のみであることから、日本人と外国人における本薬の薬物動態の類似性を結論付けることは困難であるが、提出された試験成績からは、日本人と外国人の曝露量に大きな違いは認められていないことを確認した。

#### 6.R.2 抗セルリポナーゼ アルファ抗体産生による薬物動態への影響について

申請者は、以下のように説明している。190-201 試験において、薬物動態パラメータと抗セルリポナーゼ アルファ抗体が測定されている患者を対象に、抗セルリポナーゼ アルファ抗体産生による本薬の薬物動態への影響を検討した。その結果、300 mg を 2 週間に 1 回脳室内投与したときの CSF 中又は血清中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体の有無別における薬物動態パラメータは表 16 のとおりであり、抗セルリポナーゼ アルファ抗体が陽性と陰性の患者で曝露量が大きく異なる等の一定の傾向は認められなかった。

表 16 300 mg を 2 週間に 1 回脳室内投与したときの抗セルリポナーゼ アルファ抗体の有無別における薬物動態パラメータ

測定対象	測定時点 (固定用量投与期) <sup>a)</sup>	抗体	例数	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )
CSF	初回投与時	陰性	17 <sup>d)</sup>	1490 ± 942	9500 ± 4130
		陽性	0	—	—
	投与5週時 <sup>b)</sup>	陰性	17 <sup>d)</sup>	1680 ± 908	12200 ± 4970
		陽性	0	—	—
	投与13週時 <sup>c)</sup>	陰性	14 <sup>d)</sup>	1470 ± 389	11700 ± 3470
		陽性	2	1110, 1280	7000, 9290
血漿	初回投与時	陰性	13 <sup>d)</sup>	1.39 ± 1.04	24.1 ± 23.2
		陽性	0	—	—
	投与5週時 <sup>b)</sup>	陰性	9	2.31 ± 1.37	45.9 ± 25.2
		陽性	3	2.66 ± 1.30	25.9 ± 15.9
	投与13週時 <sup>c)</sup>	陰性	3	0.623 ± 0.516	11.5 ± 9.58
		陽性	6	1.31 ± 1.09	19.7 ± 20.6

平均値土標準偏差、2 例の場合は個々の値、— : 未算出

 $C_{\max}$  : CSF 中又は血漿中の最高濃度、 $AUC_{0-t}$  : 投与後から最終定量時間  $t$  までの CSF 中又は血漿中濃度一時間曲線下面積

a) 一部の陰性例を除いて固定用量投与期から 300 mg を投与された患者におけるデータ、

b) 投与 3 回目、c) 投与 7 回目、d) 用量漸増期 (コホート 3) の 4 例を含む、

e) 用量漸増期 (コホート 3) の 3 例を含む、f) 用量漸増期 (コホート 3) の 1 例を含む

機構は、190-201 試験において、CSF 中及び血清中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体が陽性例であった患者は極めて限られていることから、抗セルリポナーゼ アルファ抗体産生による薬物動態への影

響を検討するには限界があると考えるが、提出された試験成績からは、抗セルリポナーゼ アルファ抗体が陽性と陰性の患者において、曝露量が大きく異なる等の一定の傾向は認められなかったことを確認した。なお、抗セルリポナーゼ アルファ抗体産生が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、「7.R.2.3 抗体産生による影響」の項において引き続き検討する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 17 に示す 3 試験が提出された。また、参考資料として、CLN2 患者の自然経過観察研究<sup>8)</sup>の成績が提出された。

表17 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	対象患者	登録例数 <sup>a)</sup>	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	190-201	3～15歳のCLN2患者	24 <sup>b)</sup>	用量漸増期：コホート 1 では 30、100 及び 300 mg、コホート 2 では 100 及び 300 mg、コホート 3 では 300 mg を 2 週間に 1 回脳室内投与 固定用量投与期：300 mg を 2 週間に 1 回脳室内投与	薬物動態 有効性 安全性
	海外	190-202	190-201試験を完了したCLN2患者	23 <sup>b)</sup>	300 mg を 2 週間に 1 回脳室内投与	有効性 安全性
	海外	190-203	生後～18歳未満の CLN2患者 <sup>c)</sup>	11	年齢が 6 カ月末満では 100 mg、6 カ月以上 1 歳未満では 150 mg、1 歳以上 2 歳未満では初めの 4 回目までの投与が 200 mg、それ以降は 300 mg、2 歳以上は 300 mg を 2 週間に 1 回脳室内投与	有効性 安全性

a) 2018 年 4 月までの登録例数、b) ドイツで治験に参加した日本人患者 1 例を含む

c) 2016 年 11 月（データカットオフ）以降に治験実施計画書が改訂され、対象年齢は生後～18 歳未満とされた。

以下に、主な試験の成績を記述する。なお、安全性については、本剤投与開始前の脳室内投与用デバイス植込み手術後の回復期間も含めた成績を記述した。

### 7.1 日本人を含む CLN2 患者を対象とした海外臨床試験（CTD5.3.5.2.1 : 190-201 試験<2013 年 9 月～2015 年 11 月>）

日本人 1 例を含む遅発性乳児型 CLN2 患者（目標患者数 22 例）を対象に、本剤を脳室内投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「6.2.1 日本人を含む CLN2 患者を対象とした海外臨床試験」の項を参照）。

主な選択基準は、血液検査により TPP1 酵素活性の低下が認められ、遺伝子検査で CLN2 と診断された 3～15 歳の患者で、スクリーニング時に CLN2 臨床評価尺度のうち、運動尺度及び言語尺度のいずれの評価尺度も 1 点以上で、その合計が 3～6 点であり、幹細胞治療、遺伝子治療又は酵素補充療法のいずれも未施行の患者とされた。

本試験は、脳室内投与用デバイス植込み手術後の回復期間（14 日以内）、用量漸増期（コホート 1～3

8) ドイツ及び米国において、CLN2 患者 79 例の自然経過を CLN2 臨床評価尺度（Hamburg の CLN2 臨床評価尺度（ドイツ）及び Weill Cornell Medical College (WCMC) の CLN2 臨床評価尺度（米国））等を用いて評価観察した 190-901 研究が実施された。190-901 研究終了以降に、新たに欧州を基盤とするレジストリが構築され、CLN2 を含む NCL 患者の自然経過を評価観察することを目的として多施設臨床データベースである DEM-CHILD (A Treatment-Oriented Research Project of NCL Disorders as a Major Cause of Dementia in Childhood) を用いた機能低下速度の推定評価が行われた。2016 年 8 月時点において、当該データベースにはドイツ及びイタリアで 69 例の患者が登録されており、このうち 3 歳以上の CLN2 患者で、Hamburg の CLN2 臨床評価尺度のうち、運動尺度及び言語尺度 (HML 尺度) が最初の評価から 6 カ月以上経過して 2 回以上の評価がなされ、運動尺度又は言語尺度のうち少なくとも 1 つの評価尺度が 3 点以上であり、190-201 試験に組み入れられた患者を除外した 49 例（このうち 26 例が 190-901 研究に参加した患者）について、本剤が投与された 190-201/202 試験と比較可能な評価集団として解析が実施された。当該 49 例について、CLN2 の主な臨床症状が初めて認められた時点の年齢の中央値（範囲）は生後 36（18, 54）カ月、CLN2 の診断時の年齢の中央値（範囲）は生後 57（35, 118）カ月であった。本審査報告書では、主に当該 49 例の解析データを記載する。

の各用量：4～22週間）、固定用量投与期（48週間）から構成された。

用法・用量は、本剤を2週間に1回、2.5mL/hの注入速度で\*脳室内投与することとされた。コホート1～3では用量漸増期が設定され、コホート1では30、100及び300mgの順に漸増、コホート2では100及び300mgの順に漸増、コホート3では300mgから投与開始することとされ<sup>9)</sup>、各コホートの1用量の投与期間は4～22週間（2～11回投与）とされた。用量漸増期での投与後、固定用量投与期に移行し、各コホートに登録された患者はいずれも300mgを48週間（24回投与）脳室内投与することとされた。また、コホート1～3には組み入れられず本剤未投与の患者に対しては、固定用量投与期から300mgを48週間（24回投与）脳室内投与することとされた。

総投与例数24例（用量漸増期及び固定用量投与期で本剤が投与されたコホート1の3例、コホート2の3例（日本人1例）、コホート3の4例、固定用量投与期から本剤が投与開始された14例）が安全性解析対象集団<sup>10)</sup>とされ、治験薬が1回のみ投与されたコホート3の1例を除く23例がITT集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。治験中止例はコホート3の1例（家族からの申し出）であった。

有効性について、主要評価項目は表18に示すCLN2臨床評価尺度<sup>11)</sup>のうち、運動尺度と言語尺度の合計スコアであるML尺度によって評価された。

表18 CLN2臨床評価尺度

スコア	運動尺度
3	目立った運動失調又は病的な転倒がなく、正常に歩行できる
2	介助なしに10歩以上歩けて、独歩は可能であるが、明らかに不安定な歩き方や頻回に転倒することがある
1	介助なしには歩行できない又は四つ這いのみ可能である
0	歩行又は四つ這いができない
スコア	言語尺度
3	明瞭かつ年齢相応の言語を話し、言語能力の低下はまだ認められず、正常である 理解しにくい単語の発言があり、明らかな異常が認められる
2	ただし、考え方、要望、必要なものを短い文で伝えることは可能である 本スコアは以前と比べて言語能力が低下していることを意味するものである
1	理解できる言葉をほとんど発せず、そのほとんどが理解不能
0	理解できる言葉及び発声がない
スコア	視力尺度
3	複数の物を認識し、適切に反応（おもちゃに手を伸ばすなど）することができ、正常である 一部の物を見ることが困難（大きい物、テレビ、動く物は識別できるが、明瞭には見えないなど）である 本スコアは以前と比べて視力が低下していることを意味するものである
2	光にのみ反応する
1	光に対して無反応である
スコア	痙攣発作尺度
3	12週間のうちに痙攣発作がない
2	12週間のうちに痙攣発作が1又は2回発現する
1	12週間のうちに痙攣発作が3回（4週間あたり1回）発現する
0	12週間のうちに痙攣発作が3回超（4週間あたり1回超）発現する

用量漸増期又は固定用量投与期における300mg投与開始時をベースラインとし、ML尺度がベースラインから48週時までに2点以上の不可逆的低下<sup>12)</sup>がみられないこと（ベースラインからのML尺度が1点低下、不变又は改善）、又はベースラインのML尺度が1点であった場合、48週時までに0点となら

<sup>9)</sup> 用量漸増期では、用量漸増及び次のコホートへの移行は、本剤投与後4週以上の安全性データ（臨床所見及び臨床検査値）に基づき、独立データモニタリング委員会が治験依頼者のメディカルモニターと協議の上で、判断された。

<sup>10)</sup> 本剤投与の有無に係わらず、脳室内投与用デバイス植込み手術が施行されたすべての患者

<sup>11)</sup> CLN2臨床評価尺度は用量漸増期では4週間毎、固定用量投与期では8週毎に評価された。

<sup>12)</sup> 評価尺度がベースラインから低下し、最終評価時までにベースラインの評価尺度まで回復しない不可逆的な低下

\* 新薬承認情報提供時に修正

(修正前：約4時間（注入速度：2.5mL/h）かけて）

ないことをレスポンダーと定義した患者の割合 [95%信頼区間] は 87% (20/23 例) [66, 97] %であり、自然経過患者で推定された割合である 50%<sup>13)</sup>を有意に上回った ( $p=0.0002$ 、正確二項検定、有意水準片側 2.5%)。

また、ML 尺度がベースライン (300 mg 投与開始時) から 48 週時までに 1 点以上の不可逆的低下<sup>12)</sup> がみられないこと (ベースラインからの ML 尺度が不变又は改善) をレスポンダーと定義した患者の割合 [95%信頼区間] は 65% (15/23 例) [43, 84] %であった。

ML 尺度の 300 mg 投与時における 48 週間あたりの低下率<sup>14)</sup> 及び CLN2 臨床評価尺度のベースライン (300 mg 投与開始時) から最終評価時までの変化は、表 19 及び表 20 のとおりであった。

表 19 ML 尺度の 48 週間あたりの低下率 (190-201 試験 : ITT 集団)

	用量漸増期+固定用量投与期 <sup>a)</sup>			固定用量投与期 <sup>b)</sup> (14例)	全体 (23例)
	コホート 1 (3例)	コホート 2 (3例)	コホート 3 (3例)		
ベースラインの ML 尺度	4.0 ± 1.73	2.3 ± 1.15	3.7 ± 2.08	3.6 ± 0.85	3.5 ± 1.20
48 週間あたりの低下率	0 ± 0	0 ± 0.78	-0.3 ± 0.51	0.7 ± 0.83	0.40 ± 0.81

単位：点、平均値±標準偏差

a) 用量漸増期及び固定用量投与期で本剤が投与された患者

b) 固定用量投与期から本剤が投与開始された患者

表 20 CLN2 臨床評価尺度のベースライン (300 mg 投与開始時) から最終評価時までの変化 (190-201 試験 : ITT 集団)

	ML 尺度 <sup>a)</sup> (0~6点) (23例)	MLV 尺度 <sup>b)</sup> (0~9点) (23例)	総合 CLN2 尺度 <sup>c)</sup> (0~12点) (23例)
ベースラインの尺度	3.5 ± 1.20	6.3 ± 1.34	8.0 ± 1.83
最終評価時の尺度	3.1 ± 1.41	5.7 ± 1.45	7.8 ± 2.21
ベースラインから最終評価時までの変化量	-0.4 ± 0.84	-0.7 ± 1.07	-0.2 ± 2.01

単位：点、平均値±標準偏差

a) 表 18 の CLN2 臨床評価尺度のうち、運動尺度及び言語尺度の合計スコア

b) 表 18 の CLN2 臨床評価尺度のうち、運動尺度、言語尺度及び視力尺度の合計スコア

c) 表 18 の CLN2 臨床評価尺度のうち、運動尺度、言語尺度、視力尺度及び痙攣発作尺度の合計スコア

主な副次評価項目である MRI 評価による脳容量等の変化について、ベースライン (300 mg 投与開始時) から試験終了時 (固定用量投与期の投与開始後 49 週) までの結果は、表 21 のとおりであった。

表 21 脳容量等のベースライン (300 mg 投与開始時) から試験終了時 (固定用量投与期の投与開始後 49 週) の変化 (190-201 試験 : ITT 集団)

	ベースライン	試験終了時	ベースラインから試験終了時までの変化量	ベースラインから試験終了時までの変化率 (%)
脳容量	1104.9 ± 188.94	1054.5 ± 191.27	-50.5 ± 74.88	-4.4 ± 8.46
皮質灰白質	452.0 ± 87.70	408.3 ± 88.53	-43.8 ± 30.70	-9.7 ± 8.08
白質	342.6 ± 54.57	328.8 ± 63.70	-13.8 ± 30.81	-4.2 ± 9.58
CSF	310.3 ± 72.19	317.4 ± 70.17	7.1 ± 40.18	3.6 ± 15.30

評価例数：23 例、単位：cm<sup>3</sup>、平均値±標準偏差

安全性について、全体で 3 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は表 22 及び表 23 のとおりであった。日本人患者 1 例では、有害事象<sup>15)</sup>が 18 件 (痙攣発作 12 件、過敏症 3 件、嘔吐、髄液細胞増加症、上気道感染、各 1 件) 認められ、このうち過敏症 3 件及び嘔吐 1 件は副作用と判断された。

<sup>13)</sup> CLN2 患者の自然経過観察研究において推定された ML 尺度の低下率 (平均値±標準偏差) は 48 週間あたり約 2 ± 1 点であり、低下率が正規分布に従うと仮定すると自然経過において CLN2 患者の 50% で低下率が 2 点未満になると推定されたため、2 点低下の定義に基づくレスポンダーの割合 (RR) の帰無仮説を「 $H_0 : RR \leq 0.50$ 」と設定した。

<sup>14)</sup> 48 週間あたりの低下率は「(ベースライン (300 mg 投与開始時) の ML 尺度 - 最終評価時の ML 尺度) / (48 週間単位での時間経過)」により推定された。

<sup>15)</sup> 190-201 試験における日本人に認められた有害事象は、本剤 100 mg 投与時に発現した髄液細胞増加症を除き、300 mg 投与時に発現した。

表22 全体で3例以上に発現した有害事象の発現状況（190-201試験：安全性解析対象集団）

事象名	全体（24例）	用量漸増期+固定用量投与期 <sup>a)</sup>			固定用量投与期 <sup>b)</sup> (14例)
		コホート1（3例）	コホート2（3例）	コホート3（4例）	
すべての事象	24 (100)	3 (100)	3 (100)	4 (100)	14 (100)
痙攣発作	14 (58)	1 (33)	1 (33)	2 (50)	10 (71)
発熱	13 (54)	1 (33)	1 (33)	1 (25)	10 (71)
てんかん	11 (46)	2 (67)	2 (67)	3 (75)	4 (29)
嘔吐	11 (46)	1 (33)	1 (33)	1 (25)	8 (57)
上気道感染	10 (42)	2 (67)	3 (100)	2 (50)	3 (21)
過敏症	8 (33)	2 (67)	2 (67)	2 (50)	2 (14)
鼻咽頭炎	7 (29)	3 (100)	1 (33)	2 (50)	1 (7)
歩行障害	7 (29)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	6 (43)
便秘	7 (29)	1 (33)	2 (67)	1 (25)	3 (21)
ミオクローヌス	7 (29)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	5 (36)
咽頭炎	6 (25)	0 (0)	2 (67)	0 (0)	4 (29)
転倒	6 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (43)
胃腸炎	5 (21)	1 (33)	1 (33)	1 (25)	2 (14)
ウイルス感染	5 (21)	1 (33)	2 (67)	0 (0)	2 (14)
咳嗽	5 (21)	1 (33)	0 (0)	1 (25)	3 (21)
鼻炎	5 (21)	1 (33)	2 (67)	0 (0)	2 (14)
伸展性足底反応	4 (17)	2 (67)	1 (33)	0 (0)	1 (7)
下痢	4 (17)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	3 (21)
易刺激性	4 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (29)
嚥下障害	4 (17)	0 (0)	1 (33)	1 (25)	2 (14)
ジストニア	4 (17)	0 (0)	1 (33)	1 (25)	2 (14)
振戦	4 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (29)
不眠症	4 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (29)
発育遅延	3 (13)	2 (67)	0 (0)	1 (25)	0 (0)
異常行動	3 (13)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	2 (14)
髓液細胞増加症	3 (13)	1 (33)	1 (33)	0 (0)	1 (7)
睡眠障害	3 (13)	0 (0)	2 (67)	1 (25)	0 (0)
頭痛	3 (13)	0 (0)	1 (33)	1 (25)	1 (7)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J ver.18.1

a) 用量漸増期及び固定用量投与期で本剤が投与された患者の有害事象の発現状況

b) 固定用量投与期から本剤が投与開始された患者の有害事象の発現状況

表23 全体で3例以上に発現した副作用の発現状況（190-201試験：安全性解析対象集団）

事象名	全体（24例）	用量漸増期+固定用量投与期 <sup>a)</sup>			固定用量投与期 <sup>b)</sup> (14例)
		コホート1（3例）	コホート2（3例）	コホート3（4例）	
すべての副作用	23 (96)	3 (100)	3 (100)	4 (100)	13 (93)
発熱	11 (46)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	10 (71)
過敏症	8 (33)	2 (67)	2 (67)	2 (50)	2 (14)
痙攣発作	8 (33)	1 (33)	1 (33)	1 (25)	5 (36)
てんかん	4 (17)	2 (67)	0 (0)	1 (25)	1 (7)
嘔吐	3 (13)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	2 (14)
頭痛	3 (13)	0 (0)	1 (33)	1 (25)	1 (7)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J ver.18.1

a) 用量漸増期及び固定用量投与期で本剤が投与された患者の副作用の発現状況

b) 固定用量投与期から本剤が投与開始された患者の副作用の発現状況

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象<sup>16)</sup>は、用量漸増期及び固定用量投与期で本剤が投与されたコホート1の1例（過敏症/過敏症）、コホート2の3例（過敏症（日本人）、過敏症/過敏症/胃腸炎/肺炎/細菌性咽頭炎、注入に伴う反応/注入に伴う反応/発熱/膿分泌物）、コホート3の3例（齶歯、過敏症/細菌性咽頭炎、頭蓋内出血/不全片麻痺）、固定用量投与期から本剤が投与開始された9例（睡眠時無呼吸症候群、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、硬膜下血腫、てんかん、過敏症、ウイルス性咽頭炎、てんかん/ライノウイルス感染/過敏症、運動機能障害/咽頭炎/プロピオニバクテリウム感染、発熱/イ

16) 190-201 試験における重篤な有害事象は、本剤投与開始前の脳室内投与用デバイス植込み手術後の回復期間中に発現した事象（コホート3の1例で認められた頭蓋内出血及び固定用量投与期から本剤が投与開始された1例で認められた発熱）を除き、300 mg 投与時に発現した。

ンフルエンザ)認められ、このうちコホート1の1例(過敏症/過敏症)、コホート2の3例(過敏症(日本人)、過敏症/過敏症、注入に伴う反応/注入に伴う反応)、コホート3の1例(過敏症)、固定用量投与期から本剤が投与開始された2例(過敏症、過敏症)で認められた事象は副作用と判断された。投与中断に至った有害事象は、コホート2の1例(医療機器機能不良/注射針の問題)及び固定用量投与期から本剤が投与開始された4例(痙攣発作、医療機器関連合併症、プロピオニバクテリウム感染、発熱、各1例)の300mg投与時に認められ、このうち固定用量投与期から本剤が投与開始された1例(発熱)で認められた事象は副作用と判断された。

抗セルリポナーゼアルファ抗体は、CSF中及び血清中のそれぞれについて21%(5/24例)及び79%(19/24例)で、いずれかの評価時点で陽性となった。CSF中における本薬に対する中和抗体は、いずれの患者においても検出されなかった。

バイタルサイン及び12誘導心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

## 7.2 日本人を含むCLN2患者を対象とした継続投与試験(CTD5.3.5.2.2:190-202試験<2015年2月～継続中(2016年11月データカットオフ)>)

190-201試験を完了した遅発性乳児型CLN2患者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤300mgを2週間に1回、約4時間(注入速度:2.5mL/h)かけて脳室内投与とされた。投与期間は最長239週間投与とされた<sup>17)</sup>。

190-201試験を完了した23例全例が本試験に移行し、2016年11月(データカットオフ)までにおいて治験中止例は認められなかった。190-201試験に登録された24例が安全性解析対象集団とされた。190-201試験における治験中止例を除く23例がITT集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は表18に示すCLN2臨床評価尺度<sup>18)</sup>のうち、運動尺度と言語尺度の合計スコアであるML尺度によって評価された。190-201試験の用量漸増期又は固定用量投与期における300mg投与開始時をベースラインとし、ML尺度がベースラインから96週時までに2点以上の不可逆的低下<sup>12)</sup>がみられないこと(ベースラインからのML尺度が1点低下、不变又は改善)、又はベースラインのML尺度が1点であった場合、96週時までに0点とならないことをレスポンダーと定義した患者の割合[95%信頼区間]は87%(20/23例)[66, 97] %であり、自然経過患者で推定された割合である50%<sup>13)</sup>を有意に上回った(p=0.0002、正確二項検定、有意水準片側2.5%)。

また、ML尺度がベースライン(300mg投与開始時)から96週時までに1点以上の不可逆的低下<sup>12)</sup>がみられないこと(ベースラインからのML尺度が不变又は改善)をレスポンダーと定義した患者の割合[95%信頼区間]は52%(12/23例)[31, 73] %であった。

ML尺度の300mg投与時における48週間あたりの低下率(平均値±標準偏差)<sup>14)</sup>は、0.3±0.35点であった。ベースライン(300mg投与開始時)から各評価時期までのML尺度及びその変化量は表24のとおりであった。

<sup>17)</sup> 190-201試験における初回投与から2016年11月(データカットオフ)までの曝露期間(平均値±標準偏差)は、117.0±32.91週間であった。

<sup>18)</sup> CLN2臨床評価尺度は8週毎に評価された。

表24 ベースライン（300 mg 投与開始時）から各評価時期までのML尺度及びその変化量（190-201/202 試験：ITT集団）

	ML尺度						
	0点	1点	2点	3点	4点	5点	6点
ベースライン	0	1 (4)	2 (9)	11 (48)	5 (22)	2 (9)	2 (9)
97週時	1 (4)	3 (13)	6 (26)	6 (26)	4 (17)	1 (4)	2 (9)
最終評価時	1 (4)	3 (13)	7 (30)	5 (22)	4 (17)	1 (4)	2 (9)
ベースラインからの変化量							
97週時	-3点	-2点	-1点	0点	1点	2点	3点
最終評価時	0 (0)	3 (13)	10 (43)	9 (39)	1 (4)	0 (0)	0 (0)

評価例数：23例、患者数（割合%）

CLN2 臨床評価尺度のベースラインから各評価時期までの変化量は、表25のとおりであった。

表25 CLN2 臨床評価尺度のベースライン（300 mg 投与開始時）からの変化（190-201/202 試験：ITT集団）

	ML尺度 <sup>a)</sup> (0~6点) (23例)	MLV尺度 <sup>b)</sup> (0~9点) (23例)	総合CLN2尺度 <sup>c)</sup> (0~12点) (23例)
ベースラインの尺度	3.5±1.20	6.3±1.34	8.0±1.83
49週時の尺度	3.0±1.33	5.7±1.58	7.8±2.07
97週時の尺度	2.9±1.55	5.5±1.97	7.9±2.46
最終評価時の尺度	2.8±1.56	5.4±1.99	7.8±2.59
ベースラインから49週時までの変化量	-0.4±0.79	-0.7±1.03	-0.2±1.94
ベースラインから97週時までの変化量	-0.6±0.78	-0.9±1.22	-0.1±2.44
ベースラインから最終評価時までの変化量	-0.7±0.78	-1.0±1.19	-0.2±2.41

単位：点、平均値±標準偏差

a) 表18のCLN2臨床評価尺度のうち、運動尺度及び言語尺度の合計スコア

b) 表18のCLN2臨床評価尺度のうち、運動尺度、言語尺度及び視力尺度の合計スコア

c) 表18のCLN2臨床評価尺度のうち、運動尺度、言語尺度、視力尺度及び痙攣発作尺度の合計スコア

主な副次評価項目であるMRI評価による脳容量の変化について、ベースライン（300 mg 投与開始時）から各評価時期までの結果は、表26のとおりであった。

表26 脳容量のベースライン（300 mg 投与開始時）から各評価時期までの変化（190-201/202 試験：ITT集団）

	ベースライン	190-201試験終了時	190-201/202試験の最終評価時	ベースラインから最終評価時までの変化量
脳容量（cm <sup>3</sup> ）	1104.9±188.94	1054.5±191.27	1054.4±188.73	-50.6±85.30
CSFの割合 <sup>a)</sup> (%)	28.0±4.02	30.1±4.13	30.8±3.65	2.9±2.50
白質の割合 <sup>a)</sup> (%)	31.1±1.59	31.2±2.36	31.6±2.56	0.5±2.65
皮質灰白質の割合 <sup>a)</sup> (%)	40.9±3.42	38.7±3.69	37.6±4.24	-3.3±1.95

評価例数：23例、平均値±標準偏差

a) 脳容量に対する割合

日本人患者（■歳■性）における有効性の各評価項目の結果は、表27のとおりであった。

表27 日本人患者1例における有効性の各評価項目の結果（190-201/202 試験）

評価項目	190-201試験				190-202試験	
	スクリーニング時	試験開始時	ベースライン <sup>d)</sup>	試験終了時	96週時	128週時
CLN2臨床評価尺度（点）	運動尺度	2	2	2	1	1
	言語尺度	1	1	2	2	1
	視力尺度	—	3	3	3	3
	痙攣発作尺度	—	0	2	3	3
ML尺度 <sup>a)</sup> (0~6点)	3	3	3	4	3	2
MLV尺度 <sup>b)</sup> (0~9点)	—	6	6	7	6	5
総合CLN2尺度 <sup>c)</sup> (0~12点)	—	6	6	9	9	8
脳容量に対する割合%	皮質灰白質	40.4	42.5	42.9	38.8	37.4
	白質	32.6	30.6	31.0	29.6	29.3
	CSF	27.0	26.9	26.1	31.6	33.3

- : 該当なし

a) 表18のCLN2臨床評価尺度のうち、運動尺度及び言語尺度の合計スコア

b) 表18のCLN2臨床評価尺度のうち、運動尺度、言語尺度及び視力尺度の合計スコア

c) 表18のCLN2臨床評価尺度のうち、運動尺度、言語尺度、視力尺度及び痙攣発作尺度の合計スコア

d) 300 mg 投与開始時

安全性について、190-201 試験開始時から 190-202 試験のデータカットオフ（2016 年 11 月）まで（全投与期）において、7 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は表 28 のとおりであった。日本人患者 1 例では、190-202 試験において有害事象は 11 件（発熱 3 件、咳嗽、鼻炎、各 2 件、振戦、嚥下障害、鼻咽頭炎、言語障害、各 1 件）認められたが、いずれの事象も軽度で治験薬との因果関係は否定された。

表 28 7 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（190-201/202 試験：安全性解析対象集団）

事象名	本剤群（24例）	
	有害事象	副作用
すべての事象	100 (24)	23 (96)
発熱	17 (71)	11 (46)
嘔吐	15 (63)	5 (21)
痙攣発作	14 (58)	9 (38)
上気道感染	13 (54)	1 (4)
全身性強直性間代性発作	12 (50)	1 (4)
てんかん	12 (50)	4 (17)
鼻咽頭炎	10 (42)	0 (0)
鼻炎	10 (42)	0 (0)
過敏症	9 (38)	9 (38)
ウイルス感染	8 (33)	0 (0)
咳嗽	8 (33)	0 (0)
便秘	8 (33)	0 (0)
ミオクローヌス	8 (33)	2 (8)
胃腸炎	7 (29)	0 (0)
嚥下障害	7 (29)	0 (0)
小発作てんかん	7 (29)	0 (0)
咽頭炎	7 (29)	0 (0)
振戦	7 (29)	1 (4)
転倒	7 (29)	0 (0)
下痢	7 (29)	0 (0)
歩行障害	7 (29)	1 (4)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J ver.19.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、190-202 試験において、14 例（アデノウイルス性上気道感染/過敏症、上気道感染、コロナウイルス感染/上気道感染、アデノイド肥大/細菌性咽頭炎/嚥下障害/皮膚感染/扁桃肥大/上気道感染/骨壊死、痙攣発作、医療機器関連感染、医療機器リーク、胃腸炎、上気道感染/全身性強直性間代性発作、胃腸炎、髓液細胞増加症、てんかん重積状態、プロピオニバクテリウム感染/医療機器装着の問題、アシドーシス）認められ、このうち過敏症 1 例は副作用と判断された。投与中断に至った有害事象は、190-202 試験において 5 例（注射針の問題、医療機器による注入の問題/医療機器リーク/医療機器リーク、鼻咽頭炎、痙攣発作、プロピオニバクテリウム感染/医療機器装着の問題）認められ、痙攣発作を除き治験薬との因果関係は否定された。

抗セルリポナーゼ アルファ抗体は、CSF 中及び血清中のそれぞれについて、149 週までに 33% (8/24 例) 及び 157 週までに 79% (19/24 例) で、陽性であった。CSF 中における本薬に対する中和抗体は、いずれの患者においても検出されなかった。

バイタルサインに関する有害事象は、190-201/202 試験において、徐脈が 2 例、洞性徐脈、眼の障害、眼瞼ミオクローヌス、斜視、術後発熱、体温上昇、握力低下、酸素飽和度低下、低血圧が各 1 例に認められた。徐脈 1 例を除き、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

12 誘導心電図について、ベースラインが正常所見で、その後に異常所見を示した患者は 13 例であり、ベースラインで異常所見が認められ、その後も異常所見を示した患者は 3 例認められたが、いずれの所見も臨床的に重要であると判断された異常は認められなかった。

### 7.3 CLN2 患者を対象とした海外臨床試験 (CTD5.3.5.2.3 : 190-203 試験<2016 年 1 月～継続中 (2016 年 11 月データカットオフ) >)

CLN2 患者（目標患者数 5 例）を対象に、本剤を脳室内投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「6.2.2 CLN2 患者を対象とした海外臨床試験」の項を参照）。

主な選択基準は、血液検査により TPP1 酵素活性の低下が認められ、190-201 試験に登録された CLN2 患者の兄弟又は姉妹である 1 歳以上の患者で、スクリーニング時に CLN2 臨床評価尺度のうち、運動尺度及び言語尺度の合計スコアである ML 尺度が 3～6 点<sup>19)</sup>であり、幹細胞治療、遺伝子治療又は酵素補充療法のいずれも未施行の患者とされた。

本試験は、脳室内投与用デバイス植込み手術後の回復期間（14～28 日以内）、治験薬投与期（96 週間）から構成された。

用法・用量は、本剤 300 mg を 2 週間に 1 回、約 4 時間（注入速度 2.5 mL/h）かけて脳室内投与することとされた。投与期間は 96 週間とされた<sup>20)</sup>。

なお、本試験では 2016 年 11 月（データカットオフ）以降に治験実施計画書が改訂され、主な選択基準として、190-201 試験に登録された CLN2 患者の兄弟又は姉妹に限定せずに、対象年齢を生後～18 歳未満の患者とされ、2 歳未満に対する用法・用量として、生後～0.5 歳未満が 100 mg、0.5 歳以上 1 歳未満が 150 mg、1 歳以上 2 歳未満が初めの 4 回目までの投与が 200 mg、それ以降の投与が 300 mg を 2 週間に 1 回、2.5 mL/h の注入速度で脳室内投与することとされた。

総投与例数 4 例（ベースラインの年齢：2～5 歳）が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。有効性について、表 18 に示す CLN2 臨床評価尺度<sup>21)</sup>のうち、ベースラインの運動尺度、言語尺度及びその両方の合計スコアである ML 尺度、並びにベースラインから最終評価時までの変化量は表 29 のとおりであり、いずれの臨床評価尺度においても、ベースラインからの低下は認められずに不变であった。

表 29 ベースラインの各臨床評価尺度及びベースラインから最終評価時までの各臨床評価尺度の変化量（190-203 試験）

		ベースラインの尺度						
		0点	1点	2点	3点	4点	5点	6点
ベースライン	運動尺度（0～3点）（4例）	0 (0)	2 (50)	0 (0)	2 (50)	—	—	—
	言語尺度（0～3点）（3例） <sup>a)</sup>	0 (0)	1 (33)	0 (0)	2 (67)	—	—	—
	ML尺度（0～6点）（3例） <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (67)
		ベースラインから最終評価時までの変化量						
最終評価時	運動尺度（4例）	−3点	−2点	−1点	0点	1点	2点	3点
	言語尺度（3例） <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	ML尺度（3例） <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

患者数（割合%）

a) 2016 年 11 月（データカットオフ）までの登録患者 4 例のうち、1 例はベースラインでの ML 尺度が 1 点であり、当該患者は自閉症を合併していたため、言語尺度及び ML 尺度の評価からは除外された。

安全性について、有害事象<sup>22)</sup>は 4 例（上気道感染/上気道感染/倦怠感/痙攣発作/痙攣発作/部分発作/部分発作/便秘/腹痛、発熱/睡眠障害/発熱、インフルエンザ/発熱/胃腸炎、嘔吐/過敏症/転倒発作/気管支炎/

<sup>19)</sup> 190-203 試験は、ドイツ及び米国で実施されたが、米国での選択基準としてスクリーニング時の ML 尺度のスコアは設定されなかった。

<sup>20)</sup> 2016 年 11 月（データカットオフ）までの曝露期間（平均値±標準偏差）は、 $30.5 \pm 11.30$  週間であった。

<sup>21)</sup> CLN2 臨床評価尺度は 12 週毎に評価された。

<sup>22)</sup> 190-203 試験における有害事象は、本剤投与開始前の脳室内投与用デバイス植込み手術後の回復期間中に発現した事象である嘔吐を除き、300 mg 投与時に発現した。

全身性強直性間代性発作/上気道感染/上気道感染/全身性強直性間代性発作/全身性強直性間代性発作/胃腸炎)・全例に認められ、このうち3例（発熱2例、過敏症1例）は副作用と判断された。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、3例（発熱2例、過敏症1例）認められ、いずれの事象も副作用と判断された。投与中断に至った有害事象は認められなかった。

抗体について、血清中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体は投与開始13週時までに4例全例で陽性であった。投与開始37週時までにCSF中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体は、いずれの患者においても検出されなかった。

バイタルサイン及び12誘導心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

申請者は、以下のように説明している。CLN2患者の特性及び疾病経過を評価するための評価尺度として、CLN2患者の自然経過観察研究<sup>8)</sup>でも用いられたHamburgのCLN2臨床評価尺度<sup>23)</sup>（Am J Med Genet 2002; 112: 347-54）に加えて、Weill Cornell Medical College (WCMC)のCLN2臨床評価尺度<sup>24)</sup>（Neurology, 2007; 69: 521-35）が知られているが、190-201試験の計画時には、当該2つのCLN2臨床評価尺度に共通した運動尺度及び言語尺度の合計スコアがCLN2の神経学的機能低下を最も反映し、疾患重症度を予測する評価指標に適していると考え、評価に用いることとした。そこで、190-201/202試験及び190-203試験では、HamburgのCLN2臨床評価尺度を基準として、運動尺度及び言語尺度(HML尺度)<sup>25)</sup>の各評価基準をより明確化して改良したML尺度（表18の運動尺度及び言語尺度を参照）を有効性の主要な指標として用いた。なお、190-201/202試験及び190-203試験では、CLN2臨床評価尺度（表18）に対して、評価者間の変動を抑えるために、事前にその定義及び基準を標準化するためのトレーニングを実施した上で、評価を行った。

3歳以上の遅発性乳児型CLN2患者を対象とした190-201試験について、ML尺度がベースライン(300mg投与開始時)から48週時までに2点以上の不可逆的低下<sup>12)</sup>がみられないこと（ベースラインからのML尺度が1点低下、不变又は改善）、又はベースラインのML尺度が1点であった場合、48週時までに0点とならないことをレスポンダーと定義した患者の割合[95%信頼区間]は87% (20/23例) [66, 97] %であり、自然経過患者から推定された割合である50%<sup>13)</sup>を有意に上回った。また、190-201試験の継続投与試験である190-202試験において、ML尺度がベースラインから96週時までに2点以上の不可逆的低下<sup>12)</sup>がみられないこと、又はベースラインのML尺度が1点であった場合、96週時までに0点とならないことをレスポンダーと定義した患者の割合は、190-201試験と同様の結果であり、治療効果の持続性が示された。

本剤を投与した各臨床試験では、脳室内投与用デバイスの植込み手術の実施や倫理的な観点から、対照患者を設定することが困難であったため、190-201/202試験とCLN2患者の自然経過観察研究<sup>8)</sup>を比較

23) 運動尺度、言語尺度、視力尺度及び痙攣発作尺度の各尺度を0～3点でスコアリングを行い評価する指標

24) 歩行尺度、言語尺度、不随意運動（ミオクロースス）尺度及び摂食尺度の各尺度を0～3点でスコアリングを行い評価する指標

25) HamburgのCLN2臨床評価尺度のうち、HML尺度として、運動尺度は、正常に歩行できる（3点）、明らかな不安定な歩き方や頻回に転倒することがある（2点）、介助なしには歩行できない又は四つ這いのみ可能である（1点）、運動不能、ほぼ寝たきり（0点）、言語尺度は、正常（3点）、明らかな異常が認められる（2点）、ほとんどが理解不能（1点）、理解不能又は発語なし（0点）として評価がなされる。なお、HamburgのCLN2臨床評価尺度のうち、視力尺度は、意図した物を認識でき、つかむことができる（3点）、物に手を伸ばすがうまくつかむことができない（2点）、光に反応する（1点）、光に対して無反応である（0点）、痙攣発作尺度は、3ヵ月間のうちに痙攣発作がない（3点）、3ヵ月のうちに痙攣発作が1又は2回発現する（2点）、1ヵ月のうちに痙攣発作が1回発現する（1点）、1ヵ月のうちに痙攣発作が1回を超えて発現する（0点）で評価がなされる。

検討した。両試験におけるデータを比較するにあたり、年齢について両試験の月齢差が 12 カ月以下で、かつベースラインの ML/HML 尺度が一致している類似した集団（190-201/202 試験：ITT 集団のうち 21 例、自然経過観察研究：21 例）で比較を行った。その結果、ML/HML 尺度の低下率が 48 週間あたり 2 点未満である患者をレスポンダーと定義した場合、その推定割合は 190-201/202 試験では 100% (21/21 例)、自然経過観察研究では 48% (10/21 例) であり、両試験間の推定値の差は 52% であった ( $p=0.0002$ )。ML/HML 尺度について、Kaplan-Meier 法により推定された 2 点以上\*の不可逆的低下<sup>12)</sup>がみられない患者の割合は図 1 (左図) のとおりであり、190-201/202 試験と類似した集団の自然経過観察研究の結果を比較した場合、ハザード比 [95%信頼区間] は 0.05 [0.01, 0.18] であり、190-201/202 試験の 300 mg 投与期間と同程度の期間において、本剤を投与した CLN2 患者での臨床評価尺度の不可逆的低下<sup>12)</sup>までの時間は自然経過観察研究の CLN2 患者よりも遅くなることが示唆された。また、190-201/202 試験とベースラインの HML 尺度で層別した自然経過観察研究の結果を比較した場合、Kaplan-Meier 法により推定された ML/HML 尺度の 2 点以上\*の不可逆的低下<sup>12)</sup>がみられない患者の割合は、図 1 (右図) のとおりであり、190-201/202 試験と類似した集団の自然経過観察研究を比較した場合と同様の結果であった。

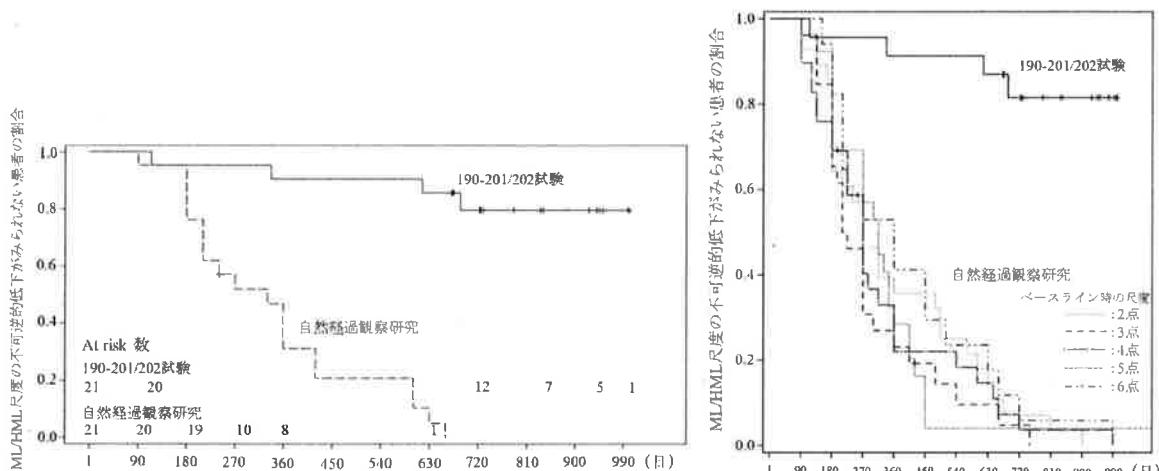


図 1 190-201/202 試験及び自然経過観察研究における ML/HML 尺度の 2 点以上の\*\* 不可逆的低下がみられない患者の割合  
(190-201/202 試験：ITT 集団のうち 21 例、自然経過観察研究：190-201/202 試験と類似した集団 (左図)、評価可能集団 (右図))

ML 尺度の 300 mg 投与時における 48 週間あたりの低下率 (平均値±標準偏差) は 190-201 試験では  $0.4 \pm 0.81$  点、190-201/202 試験では  $0.3 \pm 0.35$  点であり、本剤の長期投与によって疾患の進行抑制が示唆された。この低下率については、CLN2 患者の自然経過観察研究<sup>8)</sup>における HML 尺度の 48 週間あたりの低下率 (平均値±標準偏差) である  $2.0 \pm 0.97$  点と比較して小さかった。

190-201/202 試験と自然経過観察研究<sup>8)</sup>の CLN2 臨床評価尺度のベースラインから各評価時期までにおける変化量は表 30 のとおりであり、いずれの臨床評価尺度も自然経過観察研究<sup>8)</sup>と比較して 190-201/202 試験では小さくなる傾向が認められた。

\* 新薬承認情報提供時に修正  
(修正前：2 点以下)

\*\* 新薬承認情報提供時に修正  
(修正前：2 点以下における)

表 30 CLN2 臨床評価尺度のベースラインから各評価時期までにおける変化量  
(190-201/202 試験 : ITT 集団、自然経過観察研究 : 評価可能集団)

	ML/HML 尺度 <sup>a)</sup> (0~6点)		MLV/HMLV 尺度 <sup>b)</sup> (0~9点)		総合CLN2尺度 <sup>c)</sup> (0~12点)	
	190-201/202試験 (23例)	自然経過観察研究 (42例)	190-201/202試験 (23例)	自然経過観察研究 (42例)	190-201/202試験 (23例)	自然経過観察研究 (42例)
ベースラインの尺度	3.5±1.20	4.5±0.77	6.3±1.34	7.2±1.12	8.0±1.83	9.3±1.80
49週時の尺度	3.0±1.33	2.3±1.11 <sup>d)</sup>	5.7±1.56	4.7±1.47 <sup>d)</sup>	7.9±2.07	7.0±2.38 <sup>d)</sup>
73週時の尺度	3.0±1.41	1.4±1.02 <sup>e)</sup>	5.7±1.79	3.3±1.56 <sup>e)</sup>	7.9±2.18	5.6±2.34 <sup>e)</sup>
97週時の尺度	2.9±1.53	0.7±0.91 <sup>f)</sup>	5.5±1.96	2.3±1.40 <sup>f)</sup>	7.9±2.46	4.3±2.41 <sup>f)</sup>
49週時までの変化量	-0.4±0.79	-2.2±1.09	-0.6±1.03	-2.6±1.29	-0.1±1.93	-2.3±1.89
73週時までの変化量	-0.5±0.89	-3.2±1.15	-0.7±1.26	-4.1±1.61	-0.1±2.19	-3.8±1.96
97週時までの変化量	-0.6±0.80	-3.9±1.13	-0.8±1.23	-5.1±1.61	-0.1±2.46	-5.2±2.27

単位：点、平均値±標準偏差

a) CLN2 臨床評価尺度のうち、運動尺度及び言語尺度の合計スコア、b) CLN2 臨床評価尺度のうち、運動尺度、言語尺度及び視力尺度の合計スコア  
c) CLN2 臨床評価尺度のうち、運動尺度、言語尺度、視力尺度及び痙攣発作尺度の合計スコア、d) 39 例、e) 37 例、f) 36 例

なお、190-201/202 試験の 2018 年 4 月までの最新データ<sup>26)</sup>における ML 尺度の結果について、ML 尺度がベースライン (300 mg 投与開始時) から 160 週時までに 2 点以上の不可逆的低下<sup>12)</sup>がみられないこと、又はベースラインの ML 尺度が 1 点であった場合、160 週時までに 0 点とならないことをレスポンダーと定義した患者の割合 [95%信頼区間] は ■% (■/23 例) [■, ■] %、ML 尺度の 300mg 投与時ににおける 48 週間あたりの低下率 (平均値±標準偏差) は ■±■ 点であった。

日本人患者 1 例における有効性の各評価項目の結果は表 27 のとおりであり、スクリーニング時及びベースラインの ML 尺度は 3 点で、運動尺度が 2 点から 1 点に低下したため、128 週時の ML 尺度は 2 点であったが、2018 年 4 月までの最新データ<sup>26)</sup>である ■ 週時までは 2 点を維持しており、全体集団の結果と同様に、本剤の長期投与によって疾患の進行抑制が示唆された。

3 歳未満の CLN2 患者における本剤の有効性について、190-203 試験では 2016 年 11 月 (データカットオフ) 以降に対象年齢を生後～18 歳未満の患者を対象として治験実施計画書が改訂され、2018 年 4 月までの最新のデータ<sup>27)</sup>時点までに 11 例の患者に本剤が投与され、このうち 3 歳未満では 5 例 (2 歳: 3 例、1 歳: 2 例) に本剤が投与された。ベースラインの年齢別における ML 尺度は表 31 のとおりであり、ベースラインから最終評価時までに、ML 尺度が不変であった患者が 8 例 (■ 点を維持: ■ 例、■ 点を維持: ■ 例、■ 点を維持: ■ 例) 、1 点改善した患者が 2 例 (■ 点から ■ 点に改善: ■ 例、■ 点から ■ 点に改善: ■ 例) 、1 点低下した患者が 1 例 (■ 点から ■ 点に低下) であり、2 歳の患者 3 例のうち 2 例は ML 尺度が ■ 点を維持し、残りの 1 例は 1 点改善 (■ 点から ■ 点に改善) がみられ、2 歳未満の患者 2 例は ML 尺度が ■ 点を維持していた。

表 31 ベースライン及び最終評価時の ML 尺度の分布 (190-203 試験 : 2018 年 4 月時点までのデータ)

	ベースラインの年齢区分	ML 尺度						
		0点	1点	2点	3点	4点	5点	6点
ベースライン	3歳未満 (5例)	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)
	2歳 (3例)	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)
	3歳以上 (6例)	■(■)	■(■) <sup>b)</sup>	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)
	全体 (11例)	■(■)	■(■) <sup>b)</sup>	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)
最終評価時	3歳未満 (5例)	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)
	2歳 (3例)	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)
	3歳以上 (6例)	■(■)	■(■)	■(■) <sup>b)</sup>	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)
	全体 (11例)	■(■)	■(■)	■(■) <sup>b)</sup>	■(■)	■(■)	■(■)	■(■)

患者数 (割合%)

a) 2 歳未満の患者の 2 例のベースラインの年齢はいずれも ■ 歳

b) 表 29 の脚注 a) の自閉症を合併していた患者の ML 尺度の結果を含む

<sup>26)</sup> 190-201 試験における初回投与から 2018 年 4 月までの曝露期間 (平均値±標準偏差) は、■ ± ■ 週間であった。

<sup>27)</sup> 2018 年 4 月までの曝露期間 (平均値±標準偏差) は ■ ± ■ 週間で、2 歳未満及び 2 歳以上の患者における曝露期間は、それぞれ ■ ± ■ 週間及び ■ ± ■ 週間であった。

以上より、本剤の投与によって CLN2 の疾患の進行を抑制する効果は期待できると考える。なお、臨床試験における検討例数は極めて限られていること等から、製造販売後に引き続き本剤の有効性に関する情報収集を行う予定である。

機構は、以下のように考える。3歳以上の CLN2 患者における本剤の有効性について、190-201/202 試験において主要評価項目とされた ML 尺度の評価結果から、ML 尺度がベースラインから 48 週時及び 96 週時までに 2 点以上の不可逆的低下<sup>12)</sup>がみられないこと、又はベースラインの ML 尺度が 1 点であった場合、48 週時及び 96 週時までに 0 点とならないことをレスポンダーと定義した患者の割合 [95%信頼区間] はともに 87% (20/23 例) [66, 97] %であり、当該スコアの不可逆的低下<sup>12)</sup>がみられない患者も存在すること等を確認した。日本人患者 1 例では、当該レスポンダーである患者と判断されており(表 27)、2018 年 4 月までの最新データでは、ML 尺度が大きく低下していないことを確認した。また、申請者が説明している 190-201/202 試験と外部対照とされた自然経過観察研究との比較による評価については限界があるが、CLN2 臨床評価尺度等を用いて検討された図 1、表 30 等からは、本剤投与により疾患の進行が抑制される傾向が示唆されている。3歳未満の患者における有効性については、190-203 試験での少數の患者における検討に限られているが、本剤投与中に症状の悪化が認められていないことを確認した。

以上を踏まえ、CLN2 患者に対する本剤投与時の一定の有効性は期待できると解釈して差し支えない。ただし、臨床試験における検討例数は極めて限られていること等から、製造販売後も引き続き本剤投与時の有効性に関する情報収集を行う必要がある。

#### 7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。190-201/202 試験及び 190-203 試験（2016年11月（データカットオフ）まで）における有害事象の発現状況は、表32のとおりであった。

表 32 臨床試験における有害事象の発現状況  
(190-201/202 試験<sup>a)</sup>及び 190-203 試験：2016 年 11 月（データカットオフ）まで、安全性解析対象集団)

	190-201/202 試験 (24 例)	190-203 試験 (4 例)
すべての有害事象	24 (100)	4 (100)
すべての副作用	23 (96)	3 (75)
重篤な有害事象	20 (83)	3 (75)
投与中断に至った有害事象	8 (33)	0 (0)
重症度 <sup>b)</sup>	軽度	0 (0)
	中等度	4 (100)
	重度	0 (0)
	極めて重度	0 (0)

発現例数（発現割合%）

a) 190-201 試験開始時から 190-202 試験のデータカットオフ時点まで

b) CTCAE (ver.4.0) における重症度別で、Grade 5 に該当する死亡例は認められなかった。

190-201/202 試験において、重症度<sup>28)</sup>が重度の重篤な有害事象<sup>29)</sup>は 12 例（過敏症/上気道感染、上気道感染、過敏症、肺炎/細菌性咽頭炎//嚥下障害/皮膚感染/扁桃肥大、膿分泌物/痙攣発作、医療機器関連感染、頭蓋内出血、睡眠時無呼吸症候群/医療機器リーク、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、髓液細胞増加症、運動機能障害/咽頭炎/プロピオニバクテリウム感染/プロピオニバクテリウム感染、アシドーシ

28) 有害事象の重症度は、CTCAE (ver.4.0) を使用し、治験担当医師により評価された。CTCAE 用語に合致しない有害事象の場合は、一般的な Grade 判定基準 (Grade 1~5: 軽度、中等度、重度、極めて重度 (緊急処置を要し、生命を脅かす事象)、死亡に該当) に従い分類、判断された。

29) 190-201/202 試験における重篤な有害事象は、本剤投与開始前の脳室内投与用デバイス植込み手術後の回復期間中に発現した事象である頭蓋内出血を除き、300 mg 投与時に発現した。

ス)認められ、このうち2例（過敏症、各1例）は副作用と判断されたが、いずれの事象も回復した。極めて重度の重篤な有害事象は1例（てんかん重積状態）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中断に至った有害事象は8例（医療機器機能不良/注射針の問題、注射針の問題、医療機器関連合併症/医療機器による注入の問題/医療機器リーク/医療機器リーク、鼻咽頭炎、痙攣発作、プロピオニバクトリウム感染/プロピオニバクトリウム感染/医療機器装着の問題、発熱、痙攣発作）認められ、このうち2例（痙攣発作、発熱、各1例）は副作用と判断されたが、いずれの事象も回復した。投与中断に至った重篤な有害事象は2例（医療機器リーク、プロピオニバクトリウム感染/プロピオニバクトリウム感染/医療機器装着の問題）認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、回復した。日本人患者1例では、有害事象<sup>30)</sup>が29件（痙攣発作12件、過敏症、発熱、各3件、咳嗽、鼻炎、各2件、嘔吐、髄液細胞増加症、上気道感染、振戦、嚥下障害、鼻咽頭炎、言語障害、各1件）認められ、このうち4件（過敏症3件、嘔吐1件）は副作用と判断されたが、いずれの事象も回復した。

190-203試験において、重篤な有害事象は、3例（発熱2例、過敏症1例）認められ、いずれの事象も重症度は中等度で副作用と判断されたが、回復した。

190-201/202試験における投与時期別の有害事象の発現状況は表33のとおりであり、有害事象の発現状況に時期による違いは認められなかった。

表 33 投与時期別の有害事象の発現状況  
(190-201/202 試験：190-201 試験開始時から 190-202 試験のデータカットオフ (2016 年 11 月) まで、安全性解析対象集団)

投与時期	0～24 週 (24 例)	24～48 週 (23 例)	48～72 週 (23 例)	72～96 週 (23 例)	96 週～ (21 例)	全体 (24 例)
すべての有害事象	24 (100)	23 (100)	22 (96)	21 (91)	20 (95)	24 (100)
すべての副作用	16 (67)	17 (74)	10 (43)	9 (39)	2 (10)	23 (96)
重篤な有害事象	11 (46)	8 (35)	11 (48)	4 (17)	7 (30)	20 (83)
過敏症関連事象 <sup>a)</sup>	8 (33)	9 (39)	4 (17)	2 (9)	4 (19)	15 (63)
デバイスと関連のある有害事象 <sup>b)</sup>	4 (17)	3 (13)	6 (26)	4 (17)	3 (14)	12 (50)

発現例数（発現割合%）

a) SMQ の過敏症（広域）又はアナフィラキシー反応（広域アルゴリズム）として特定された事象

b) 治験担当医師によって、脳室内投与に用いるデバイス（シリングポンプ、リザーバー、カテーテル、注射針、フィルターを含む投与ライン、延長ライン、注射器等）と関連があると判断されたすべての有害事象

190-202試験及び190-203試験の2016年11月（データカットオフ）以降から2018年4月までにおいて、190-202試験では、重篤な有害事象は13例（胃腸炎/医療機器関連感染、医療機器関連感染、医療機器の使用期間終了、齶歯（日本人）、肺炎/肺炎、尿路感染、医療機器関連感染/医療機器機能不良、髄液細胞増加症、嚥下障害、中耳炎/腎孟腎炎、マイコプラズマ感染/髄液細胞増加症、中枢神経系感染、咽頭扁桃炎/ウイルス性気道感染/嚥下障害/急性呼吸不全/呼吸不全）認められ、このうち1例（髄液細胞増加症）は副作用と判断されたが、回復した。投与中断に至った有害事象は9例（医療機器関連感染2例、医療機器機能不良/医療機器機能不良、医療機器不具合/使用困難な医療機器/医療機器機能不良/医療機器関連感染/医療機器機能不良、腎孟腎炎、髄液細胞増加症、医療機器の問題/注射針の問題/使用困難な医療機器/使用困難な医療機器/使用困難な医療機器/耳感染、ウイルス性気道感染/ミオクロニー（てんかん、各1例）認められ、このうち3例（髄液細胞増加症、医療機器の問題/使用困難な医療機器、ミオクロニー（てんかん））は副作用と判断されたが、いずれの事象も回復した。190-203試験では、重篤な有害事象は9例（大腸菌性尿路感染/胃腸管瘻/肺炎、てんかん重積状態/感染、プロピオニバクトリウム検査陽性、発熱/アデノイド肥大/鼻炎、発熱/インフルエンザ/インフルエンザ、過敏症/医療機器使用部位血腫、

<sup>30)</sup> 190-201/202 試験における日本人患者で発現した有害事象は、190-201 試験で本剤 100 mg 投与時に発現した髄液細胞増加症を除き、300 mg 投与時に発現した。

医療機器挿入合併症、眼窩周囲血腫、発熱/齶歯/発熱)認められ、このうち4例(発熱2例、過敏症、発熱/発熱、各1例)は副作用と判断されたが、回復した。投与中断に至った有害事象は認められなかった。なお、いずれの試験においても2016年11月(データカットオフ)以降から2018年4月までにおいて死亡例は認められなかった。

3歳未満のCLN2患者における本剤の安全性について、190-203試験では、2018年4月までの最新のデータ<sup>27)</sup>では11例(3歳以上:6例、2歳:3例、1歳:2例)の患者に本剤が投与され、有害事象が全例に認められた。このうち3歳以上の3例(発熱が各1例に1~3件)及び3歳未満の3例(2歳:発熱及び過敏症の2例、1歳:薬物過敏症/薬物過敏症)は副作用と判断されたが、いずれの事象も回復した。重篤な有害事象は、3歳以上の6例(大腸菌性尿路感染/胃腸管瘻/肺炎、プロピオニバクテリウム検査陽性、発熱/アデノイド肥大/鼻炎、医療機器挿入合併症、眼窩周囲血腫、発熱/齶歯/発熱)及び3歳未満の3例(2歳:てんかん重積状態/感染、発熱/インフルエンザ/インフルエンザ、過敏症/医療機器使用部位血腫)に認められ、このうち3歳以上の2例(発熱/発熱、発熱)及び3歳未満の2例(2歳:発熱、過敏症)は副作用と判断されたが、いずれの事象も回復した。以上より、190-203試験における3歳未満の患者において、臨床的に大きな問題となる新たな有害事象の発現は認められなかった。

海外市販後<sup>31)</sup>の安全性について、自発報告として副作用が67件(重篤17件、非重篤50件)報告され、重篤な副作用は17件(医療機器関連感染5件、発熱、医療機器リーク、各2件、肺炎、中枢神経系脳室炎、ブドウ球菌性髄膜炎、肺炎、痙攣発作、活動性低下、気管支吸引及び細菌検査陽性、各1件)認められている。なお、2018年4月までにおいて死亡例は報告されていない。

機構は、臨床試験及び海外の市販後における有害事象の発現状況を踏まえると、後述する事象に関する適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤投与時の安全性は許容可能と考える。ただし、臨床試験における検討例数は極めて限られていること等から、製造販売後も引き続き本剤投与時の安全性情報等の収集を行う必要があると考える(「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項を参照)。また、個別の事象については、7.R.2.1~7.R.2.5項においてさらに検討した。

#### 7.R.2.1 過敏症(アナフィラキシーを含む)

申請者は、以下のように説明している。本剤はタンパク質製剤であり、過敏症関連事象が発現する可能性があることから、いずれの臨床試験においても抗ヒスタミン剤の前投与を行い、治験担当医師の判断によって解熱鎮痛剤等の前投与も行われた。190-201/202試験及び190-203試験(2016年11月(データカットオフ)まで)における過敏症関連事象<sup>32)</sup>の発現状況について、190-201/202試験では重篤な有害事象は7例(過敏症5例、過敏症/過敏症2例)、190-203試験では1例(過敏症)認められ、いずれの事象も副作用と判断されたが、回復した。また、190-201/202試験の日本人患者で認められた3件の過敏症はいずれも副作用と判断され、このうち1件は重症度が重度で、重篤な有害事象とされ、残りの2件の重症度は重度及び中等度でいずれも非重篤であり、いずれの過敏症も回復した。190-201/202試験及び190-203試験(2016年11月(データカットオフ)まで)において、アナフィラキシー又はアナフィラキシー様反応は認められなかった。

<sup>31)</sup> 「定期的ペネフィット・リスク評価報告書」(PBRER)(調査期間:2017年4月27日~2018年4月26日)において、2018年4月26日時点で、世界で市販されている本剤の累計使用患者数(臨床試験を除く)は70例と推定されている。

<sup>32)</sup> SMQの過敏症(広域)又はアナフィラキシー反応(広域アルゴリズム)として特定された事象

190-201/202試験における投与時期別の過敏症関連事象の発現状況は表33のとおりであり、過敏症関連事象の発現状況に時期による違いは認められなかった。

190-202試験及び190-203試験の2016年11月（データカットオフ）以降から2018年4月までにおける重篤な過敏症関連事象の発現状況について、190-202試験では1例（急性呼吸不全/呼吸不全）認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復し、190-203試験では重篤な過敏症関連事象は認められなかつた。

なお、20■年■月までの最新の安全性データより、190-203試験において20■年1月に本剤投与が開始された■歳の患者1例に重症度が重度のアナフィラキシー反応が1件認められ(20■年2月)、重篤な有害事象とされ、副作用と判断された。当該患者は早産児で呼吸困難の既往があったが、アレルギー歴はなく、前治療として抗ヒスタミン剤が投与されており、3回目の本剤投与開始約2時間後に頻脈、気管支痙攣、発疹の症状を伴うアナフィラキシー反応が発現し、本剤投与が中断された。当該事象の発現日から3日間入院し、プレドニゾロンの静脈内投与を含む薬物治療により回復し、その後、本剤の投与が再開されている。

なお、海外市販後<sup>31)</sup>において、過敏症関連事象<sup>32)</sup>に関する報告はなかったが、20■年■月までの最新の安全性データより、■歳のCLN2患者でアナフィラキシー反応が1件認められ、極めて重度の事象と判断された。当該患者は、20■年4月から本剤の投与が開始され、20■年9月に前治療として抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等が投与された後、本剤投与開始約80分後に発熱、悪寒、頻呼吸、振戦、発疹、頻脈等の症状を伴うアナフィラキシー反応が発現し、本剤投与が中断され、ヒドロコルチゾンの投与を含む薬物治療により、同日に回復し、その後、本剤の投与が再開されている。

以上より、臨床試験及び海外市販後において、本剤投与時に過敏症関連事象の発現が認められたが、いずれの事象も抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の投与による適切な処置によって管理可能であった。しかしながら、最新の臨床試験及び海外市販後における安全性データより、アナフィラキシー反応が認められていることから、アナフィラキシーを含む過敏症について、添付文書で注意喚起を行い、製造販売後においても発現状況を注視する。

機構は、臨床試験等においてアナフィラキシーを含む過敏症関連事象の発現が認められていることから、本剤投与時にはアナフィラキシーを含む過敏症の発現に対して注意を払う必要があり、添付文書において、アナフィラキシーを含む過敏症に対する適切な注意喚起を行う必要があると考える。

#### 7.R.2.2 デバイス関連事象について

申請者は、以下のように説明している。本剤の脳室内投与を行うにあたり、脳室内投与用デバイス（リザーバー、カテーテル等）の植込み手術を実施し、シリジポンプ等を用いて投与されることから、脳室内投与に用いるデバイス関連事象の発現状況について検討した。190-201/202 試験（2016年11月（データカットオフ）まで）におけるデバイスと関連のある有害事象<sup>33)</sup>について、190-201/202 試験では12例（創合併症、疼痛/髄液細胞増加症、医療機器リーク/医療機器機能不良/注射針の問題/体液貯留/医療機器リーク/医療機器リーク/医療機器リーク/医療機器リーク/全身性血管抵抗増加、髄液細胞増加症（日本人）、嘔吐/CSF 赤血球陽性/医療機器接続不具合/医療機器関連合併症/医療機器による注入の問題/注射針の問

33) 治験担当医師によって、脳室内投与に用いるデバイス（シリジポンプ、リザーバー、カテーテル、注射針、フィルターを含む投与ライン、延長ライン、注射器等）と関連があると判断されたすべての有害事象

題/医療機器リーク/医療機器リーク/医療機器リーク、プロピオニバクテリウム感染/プロピオニバクテリウム感染/医療機器装着の問題、処置後血腫/髓液細胞増加症/注射針の問題、注射針の問題、注射針の問題/注射針の問題、医療機器関連感染、髓液細胞増加症、医療機器閉塞)認められ、このうち190-201試験のコホート1の1例(髓液細胞増加症)、コホート2の1例(医療機器リーク)は副作用と判断されたが、いずれの事象も回復した。重篤な有害事象は4例(医療機器関連感染、プロピオニバクテリウム感染/プロピオニバクテリウム感染/医療機器装着の問題、医療機器リーク、髓液細胞増加症)認められ、医療機器装着の問題(軽度)以外の事象は重症度が重度と判断されたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、抗生物質の投与、一部の脳室内投与用デバイスの交換や再植込み手術の実施等によって、回復した。190-203試験(2016年11月(データカットオフ)まで)におけるデバイスと関連のある有害事象は認められなかった。

190-201/202試験における投与時期別のデバイスと関連のある有害事象の発現状況は表33のとおりであり、全投与期を通して一定しており、重症度に経時的な傾向は認められなかった。

190-202試験及び190-203試験の2016年11月(データカットオフ)以降から2018年4月までにおいて、190-202試験では、デバイスと関連のある有害事象は、8例(医療機器関連感染2例、医療機器機能不良/医療機器機能不良、医療機器の使用期間終了、使用困難な医療機器/医療機器機能不良/医療機器関連感染/医療機器機能不良/医療機器機能不良、水痘、医療機器機能不良、中枢神経系感染/使用困難な医療機器/使用困難な医療機器)認められ、このうち1例(使用困難な医療機器)は副作用と判断され、投与が中断されたが、回復した。重篤な有害事象は5例(医療機器関連感染2例、医療機器の使用期間終了、医療機器関連感染/医療機器機能不良、中枢神経系感染)認められ、このうち3例(医療機器関連感染2例、医療機器関連感染/医療器機能不良)は投与中断に至ったが、いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定され、回復した。190-203試験では、デバイスと関連のある有害事象は2例(医療機器破損、プロピオニバクテリウム検査陽性)認められ、このうち1例(医療機器破損)は投与が中断され、もう1例(プロピオニバクテリウム検査陽性)は重篤な有害事象と判断されたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、回復した。

海外市販後<sup>31)</sup>におけるデバイス関連の安全性について、医療機器の問題<sup>34)</sup>が3例(医療機器リーク2例、医療機器機能不良1例)報告され、このうち医療機器リークの2例は重篤であり、デバイスとの因果関係はありとされたが、本剤との因果関係はなし又は不明であった。また、医療機器関連感染が5例報告され、このうち4例はデバイスとの因果関係はありとされたが、本剤との因果関係はなしと判断され、3例は抗生物質の投与又は一部の脳室内投与用デバイスの交換によって本剤の投与が再開された。

以上より、臨床試験及び海外市販後において、デバイスと関連のある有害事象が認められたが、抗生物質の投与、一部の脳室内投与用デバイスの交換や再植込み手術の実施等による適切な処置によって管理可能であった。

機構は、臨床試験及び海外市販後において、脳室内投与用デバイスに関する有害事象の発現が認められているが、抗生物質の投与、一部の脳室内投与用デバイスの交換や再植込み手術の実施等により管理可能であったことから、本剤を脳室内投与するにあたって適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、当該リスクは許容可能と考える。

<sup>34)</sup> HLTG の医療機器に関する問題に該当する事象

### 7.R.2.3 抗体産生による影響

申請者は、以下のように説明している。190-201/202試験（2016年11月（データカットオフ）まで）におけるCSF中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体は、190-201試験では投与開始73週時までに5/24例が陽性となり、このうち3例は試験終了時まで陽性が持続し、2例は一過性であった。190-201/202試験では投与開始149週時までに8/24例が陽性となり、このうち3例は2016年11月（データカットオフ）まで陽性が持続し、5例は検出不能まで低下した。血清中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体は、190-201試験では投与開始65週時までに19/24例が陽性となり、このうち12例は試験終了時まで陽性が持続し、7例は一過性又は検出不能まで低下した。190-201/202試験では投与開始157週時までに19/24例が陽性となり、このうち11例は2016年11月（データカットオフ）まで陽性が持続し、8例は一過性又は検出不能まで低下した。190-201/202試験において、CSF中における本薬に対する中和抗体は、いずれの患者においても検出されなかった。日本人患者ではCSF中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体は検出されず、血清中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体は、投与開始17～33週時まで検出されたが、60週時までには検出不能となり、最終評価時点まで陰性であった。190-203試験（2016年11月（データカットオフ）まで）では、CSF中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体は投与開始37週時まで全例で検出されず、血清中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体は投与開始13週時までに4例全例で陽性となり、このうち2例は37週時まで陽性が持続し、2例は一過性であった。

抗体産生による有効性への影響について、190-201/202試験（2016年11月（データカットオフ）まで）におけるCSF中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体の有無別で、ベースライン（300 mg投与開始時）から最終評価時点（2016年11月（データカットオフ））までのML尺度の変化量（平均値±標準偏差）を比較した結果、抗体陰性患者（16例）では $-0.6 \pm 0.72$ 点、抗体陽性患者（8例）では $-0.8 \pm 0.89$ 点と大きな違いは認められず、抗セルリポナーゼ アルファ抗体産生とML尺度の変化量に明確な関係性は認められなかった。

抗体産生による安全性への影響について、190-201/202試験（2016年11月（データカットオフ）まで）における血清中の抗セルリポナーゼ アルファ抗体の有無別で、投与96週時までの過敏症関連事象の患者あたりの発現件数（平均値±標準偏差（中央値〔範囲〕））は、抗体陰性患者（5例）では $1.2 \pm 0.84$ （1 [0, 2]）件、抗体陽性患者（19例）では $1.6 \pm 1.95$ （1 [0, 6]）件であり、患者あたりの発現件数に大きな違いは認められず、また、抗体陽性患者で発現した過敏症関連事象の重症度が高くなる傾向は認められなかった。

なお、海外市販後<sup>31)</sup>において、免疫原性評価に関する報告はなかった。

機構は、本剤投与時に抗体産生が認められていること、臨床試験での検討例数は限られていること等から、製造販売後において引き続き抗体産生による影響に関して情報収集する必要があると考える。

### 7.R.2.4 心血管系への影響について

申請者は、以下のように説明している。190-201/202試験（2016年11月（データカットオフ）まで）において、心血管系関連事象<sup>35)</sup>は、6例（洞性徐脈/心雜音/全身性血管抵抗増加、徐脈、血腫、低血圧、徐脈/低血圧/徐脈/徐脈、心血管障害/血腫）認められたが、いずれも重症度は軽度又は中等度であり、徐脈

<sup>35)</sup> SOC の血管障害、心臓障害、又は HLT の心血管系検査に該当する事象

1件を除き、治験薬との因果関係は否定された。190-203試験（2016年11月（データカットオフ）まで）では、心血管系関連事象は認められなかった。

190-201/202試験及び190-203試験（2016年11月（データカットオフ）まで）において、ECG異常に関連する有害事象<sup>36)</sup>は認められなかった。ECG検査について、190-201/202試験ではベースラインが正常所見で、その後に異常所見を示した患者は13例認められた。また、190-203試験では4例全例においてベースラインで異常所見が認められ、ベースライン後も異常所見を示した患者は3例認められた。しかし、いずれの試験においても、臨床的に重要であると判断された異常は認められず、また、いずれの評価時点においても、450 msecを超える明らかなQTcFの延長は認められなかった。

190-202試験及び190-203試験の2016年11月（データカットオフ）以降から2018年4月までにおいて、両試験とともに、重篤な心血管系関連事象は認められず、投与中断に至った有害事象も認められなかった。

海外市販後<sup>31)</sup>における心血管系関連事象<sup>37)</sup>の発現状況について、自発報告として非重篤な徐脈及び蒼白が1例報告されたが、いずれの事象も胃瘻栄養の欠落による脱水に伴う症状として報告され、本剤との因果関係は否定された。

以上より、臨床試験及び海外市販後において本剤投与による心血管系への明らかな影響は認められていないと考えるが、徐脈の副作用が認められていることから、添付文書等において本剤の投与期間中にはバイタルサインの確認や定期的な心電図測定の実施等の注意喚起を行い、さらに製造販売後において引き続き心血管事象に関して情報収集する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.2.5 隹膜炎について

申請者は、以下のように説明している。190-201/202試験及び190-203試験において、2016年11月（データカットオフ）から2018年4月までに隹膜炎に該当する有害事象<sup>38)</sup>は認められなかった。

海外市販後<sup>31)</sup>における隹膜炎<sup>38)</sup>の発現状況について、自発報告として1例（ブドウ球菌性隹膜炎）認められた。当該症例は■歳のCLN2患者で、20■年10月24日に脳室内投用デバイス植込み手術が実施され、同年12月5日に手術部位周辺に軽度の発赤を認め、翌日、本剤投与前のCSF中にグラム陽性球菌が認められ、本剤投与中には痙攣発作が発現したため投与を中断し、その後、発熱が認められたことから、抗生物質の投与を開始した。脳室内投用デバイスは同日に抜去されたが、抜去時の帽状腱膜下に膿が確認され、培養検査の結果、*Staphylococcus aureus*は陽性であった。12月10日に当該患者は不自然な姿勢で拳を握っており、発熱、全身性ミオクロニー単収縮等の症状が継続的に認められ、翌日、嚥下困難となり経鼻胃管の挿入が必要となり、脳MRIによって隹膜炎と脳室炎の徴候が示された。抗生物質の種類が変更され、腰椎穿刺によって採取したCSFの*Staphylococcus aureus*は陰性であり、その後、12月27日には退院

36) HLT の ECG 検査に該当する事象

37) SOC の血管障害、心臓障害、HLT の ECG 検査又は HLGT の心血管系検査に該当する事象

38) PT の隹膜炎、無菌性隹膜炎、アスペルギルス性隹膜炎、細菌性隹膜炎、ボレリア性隹膜炎、カンジダ性隹膜炎、化学性隹膜炎、コクシジオイデス性隹膜炎、コクサッキーウイルス性隹膜炎、クロノバクター性隹膜炎、クリプトコッカス性隹膜炎、エコーウイルス性隹膜炎、腸球菌性隹膜炎、エンテロウイルス性隹膜炎、好酸球性隹膜炎、エクセロヒルム性隹膜炎、真菌性隹膜炎、淋菌性隹膜炎、ヘルモフィルス性隹膜炎、ヘルペス性隹膜炎、ヒストラスマ性隹膜炎、レプトスピラ性隹膜炎、リステリア菌性隹膜炎、隹膜炎菌性隹膜炎、ムンブス性隹膜炎、新生児隹膜炎、非感染性隹膜炎、肺炎球菌性隹膜炎、サルモネラ菌性隹膜炎、ブドウ球菌性隹膜炎、レンサ球菌性隹膜炎、トキソプラズマ性隹膜炎、トリパノソーマ性隹膜炎、結核性隹膜炎、ウイルス性隹膜炎、帯状疱疹性隹膜炎、単純ヘルペス隹膜炎、硬膜炎、緑膿菌性隹膜炎に該当する事象

し転帰は回復したが、ミオクロニー単収縮の後遺症ありと報告された。本剤との因果関係は否定されたが、脳室内投与用デバイスとの因果関係はありと判断された。

以上より、海外市販後において、髄膜炎が認められていることから、添付文書等において注意喚起を行うとともに、引き続き製造販売後において髄膜炎に関する情報収集を行うこととする。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。CLN2 に対する治療薬は本邦では承認されておらず、痙攣発作に対する薬物治療や神経症状に対する緩和療法等が試みられているが、いずれも対症療法に留まり、疾患進行の主原因に対する治療選択肢はない。また、本疾患では急激かつ不可逆的に独歩、排泄、食事摂取等の能力が失われ、様々な日常活動で介助が必要となり、頻繁な痙攣発作、転倒発作及びミオクローネスが発現し、患者の QOL は著しく低下する。

本薬は、遺伝子組換え hTPP1 酵素前駆体であり、CI-M6PR を介してリソソーム内に取り込まれた後に、生体内のプロテアーゼにより活性化され、リソソーム内の蓄積物質の増加を抑制することで、CLN2 の疾患の進行抑制が期待される酵素補充療法薬である。

以上より、CLN2 に対する治療薬は本邦では承認されていないことから、本剤を医療現場に提供する意義は大きいと考える。

機構は、以下のように考える。CLN2 は重篤な疾患であり、本邦には本疾患を効能・効果として承認された薬剤はない状況である。また、遺伝子組換え hTPP1 酵素前駆体である本薬を脳室内投与とした酵素補充療法により、臨床試験成績からは本剤の一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能である（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）。したがって、CLN2 に対する新たな治療選択肢として、本剤を医療現場に提供する意義はある。

#### 7.R.4 効能・効果について

機構は、以下のように考える。3 歳以上の CLN2 患者を対象とした 190-201/202 試験及び 3 歳未満の CLN2 患者も対象とした 190-203 試験において、本剤を脳室内投与したときの一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能と判断できる（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）。以上より、本剤の効能・効果を「セロイドリポフスチン症 2 型」とすることに大きな問題はないと考える。

#### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。本剤の投与経路については、血液一脳関門を回避し、中枢神経系に直接かつ広範に酵素を分布させ、神経症状に対する効果が得られるように、外科的に留置された植込み型脳室内投与用デバイスを用いた脳室内投与とした。

用量について、TPP1 欠損イヌ（ダックスフンド）を用いた効力を裏付ける試験において、本薬 16 mg を 2 週間に 1 回脳室内投与<sup>3)</sup>した結果、神経症状の発症までの期間が延長し、生存期間は延長する傾向が認められた（「3.1.2.3 TPP1 欠損イヌ（2.5 カ月齢）における検討」の項を参照）。脳組織内の TPP1 活

性は、中枢神経系のリソソーム蓄積物質とより密接に関係していることを踏まえ、臨床用量は脳重量によるヒト換算係数に基づいて検討した。ヒトの脳は2歳までに成人の脳重量の75%に達し、5歳までにほぼ100%になることから(Cereb Cortex 1996; 6: 551-60)、成人の平均脳重量の1400gを用いると、2～5歳の脳重量の範囲は1050～1400gと考えられる。CLN2患者では進行性の脳の萎縮が認められることを考慮し、当該年齢層でのCLN2患者における脳重量を約1000g程度と想定した。ダックスフンドの平均脳重量は50gとされることから(Peptide Drug Delivery to the Brain, Raven Press, 1991: 112)、その換算係数は20倍であり、TPP1欠損イヌ(ダックスフンド)に本薬16mgを投与した用量は、種間の脳重量比から2歳以上では320mgに相当すると考えられた。そこで、3歳以上のCLN2患者を対象とした190-201試験では、安全性の観点も踏まえて、30mgから投与を開始し300mgまで用量漸増するコホート等を設定して試験を開始し、忍容性を確認した後に、固定用量投与期も含めて300mgの用量での有効性及び安全性を検討した。190-203試験では、2016年11月(データカットオフ)以降に治験実施計画書が改訂され、2歳未満に対して脳重量<sup>39)</sup>を踏まえた用量を設定し、生後～0.5歳未満は100mg、0.5歳以上1歳未満は150mg、1歳以上2歳未満は初めの4回目までの投与が200mg、それ以後の投与は300mgとし、本剤の有効性及び安全性を検討した。なお、1歳以上2歳未満の患者では、その脳重量を踏まえると用量は300mgと考えられるが、0.5歳以上1歳未満で本剤による治療を開始した患者が年齢に応じて150mgから300mgに增量する際の中間的な用量として、安全性等の観点も踏まえ、初期の投与量を200mgと設定した。投与間隔については、非臨床薬物動態試験における組織分布の結果等から、CNSにおける本薬の活性体における曝露が2週間に1回の投与間隔で維持されることが期待されたことから、臨床試験においても2週間に1回の投与間隔で本剤を投与することとした(「4.R 機構における審査の概略」の項を参照)。

投与速度について、臨床試験では、いずれの年齢に対しても本剤を2.5mL/hの速度で脳室内投与を行った。当該注入速度について、2～7歳のCSFは約100mL、1歳未満では約50mLと推定すると(Peptide Drug Delivery to the Brain, Raven Press 1991: 112)、本剤の注入量はCSFの約10%未満であると想定された。また、一般にヒトのCSF産生速度は約20mL/hとされ(Am J Physiol 1962; 203: 763-74)、本剤の注入速度(2.5mL/h)の約12%程度であり、0.5歳のCSF産生速度(約2.5～4.7mL/hと推定)<sup>40)</sup>についても本剤の注入速度(2.5mL/h)以上であると想定された。したがって、本剤の脳室内投与における注入速度は、ヒトのCSFやCSF産生速度に大きな影響を及ぼさないと考えられることから、頭蓋内圧の上昇やCSFの変化に伴う安全性のリスクは低いと考える。しかしながら、頭痛、恶心、嘔吐等の症状により本剤の投与中に頭蓋内圧の上昇がみられると判断される場合には、投与速度を遅くする又は投与を中止することが重要であると考える。

臨床試験では本剤が投与された日本人患者は1例のみであり、本剤の臨床推奨用量が投与されたデータは限られるが、CLN2患者における疾患進行の経過を含む重症度は民族間で明らかに違いがあるとは考えられず、診断手順や治療内容は国内外で大きな違いはない。また、190-201試験における薬物動態の結果から日本人と外国人の曝露量には大きな違いは認められず、190-201/202試験では日本人でも疾患の

<sup>39)</sup> 女児/男児における脳重量は、生後～0.5歳未満の範囲では360/380g～580/640g、0.5歳以上～1歳未満の範囲では640/680g～940/970g、1歳以上～2歳未満では940/970g～1040/1120gと報告されている(Ann Neurol 1978; 4: 345-56)。

<sup>40)</sup> 小児の水頭症患者100例(男性:61例、女性:39例、年齢:0.02～15.7歳)を対象とした研究(Pediatr Neurosurg 2002; 36: 22-8)から、脳室ドレーンからの排出量を基に算出されたCSF産生速度(平均値±標準偏差)は8.1±5.2mL/hであり、CSF産生量は年齢及び体重と相関していることが示されたことから、回帰式(1時間あたりのCSF産生量=2.78-2.23(男性=0、女性=1)+0.97 log(年齢[歳]) + 2.26 log(体重[kg]))を基に0.5歳のCSF産生速度が推定された。

進行抑制が示唆され、安全性に大きな問題は認められなかつたことから、日本人においても本剤の臨床推奨用量を投与することに大きな問題はないと考える。

以上を踏まえ、3歳以上のCLN2患者に300mgを2週間に1回脳室内投与した190-201/202試験、及び3歳未満のCLN2患者に300mg以下の用量を2週間に1回脳室内投与した190-203試験より、本剤のCLN2における疾患の進行抑制効果が得られ、安全性に大きな問題は認められなかつたことから、当該試験で設定した用法・用量を本剤の用法・用量として設定することが適切と考える。しかしながら、臨床試験における検討例数は極めて限られていること、臨床試験において1歳未満に対する本剤の投与経験は得られていないこと等から、製造販売後に引き続き本剤投与時における有効性及び安全性に関する情報収集を行う予定である。

機構は、以下のように考える。用法・用量について、提出された臨床試験成績から、本剤を脳室内投与したときの一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能と判断できることから（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）、当該臨床試験で設定された用法・用量どおりの設定することは可能である。ただし、臨床試験における検討例数は極めて限られていること等から、製造販売後には引き続き本剤投与時における有効性及び安全性に関する情報収集を行う必要がある。なお、用法・用量及び用法・用量に関する注意の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤が投与された日本人症例数は極めて限られていることから、本剤が投与された全症例を対象に安全性及び有効性を検討する目的で、使用成績調査（全例調査）を実施する。調査期間は、本剤販売開始から約9年間とし、登録時から調査期間終了時までの最長約9年間を観察期間とし、過敏症及びデバイス関連の有害事象等の安全性に関する発現状況等を情報収集する。

機構は、本剤が投与された検討例数は極めて限られていること等から、長期使用時を含む本剤の安全性及び有効性情報を収集することを主な目的とし、本剤が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施するとの申請者の方針に特段の問題はないと考える。

### 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

#### 8.2 GCP実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の CLN2 に対する一定の有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は CLN2 に対する酵素補充療法を可能とする薬剤であり、CLN2 における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告（2）

令和元年8月8日

### 申請品目

[販売名] ブリニューラ脳室内注射液 150 mg（「ブリニューラ脳室内投与液 150 mg」（申請時）から変更）  
[一般名] セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）  
[申請者] BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社  
[申請年月日] 平成31年1月7日

### [略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け20達第8号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。3歳以上のCLN2患者における本剤の有効性について、190-201/202試験において主要評価項目とされたML尺度<sup>41)</sup>の評価結果から、ML尺度がベースラインから48週時及び96週時までに2点以上の不可逆的低下が認められないこと（ベースラインからのML尺度が1点低下、不变又は改善）、又はベースラインのML尺度が1点であった場合、48週時及び96週時までに0点とならないことをレスポンダーと定義した患者の割合[95%信頼区間]はともに87%（20/23例）[66,97]%であり、当該スコアの不可逆的低下がみられない患者も存在すること等を確認した。日本人患者1例では、当該レスポンダーである患者と判断されており、2018年4月までの最新データでは、ML尺度が大きく低下していないことを確認した。また、申請者が説明している190-201/202試験と外部対照とされた自然経過観察研究との比較による評価については限界があるが、CLN2臨床評価尺度等を用いて検討された結果からは、本剤投与により疾患の進行が抑制される傾向が示唆されている。3歳未満の患者における有効性については、190-203試験での少数の患者における検討に限られているが、本剤投与中に症状の悪化が認められていないことを確認した。

以上を踏まえ、CLN2患者に対する本剤投与時の一定の有効性は期待できると解釈して差し支えないと判断した。ただし、臨床試験における検討例数は極めて限られていること等から、製造販売後も引き続き本剤投与時の有効性に関する情報収集を行う必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

<sup>41)</sup> 審査報告（1）の表18に示すCLN2臨床評価尺度のうち、運動尺度と言語尺度の合計スコア

## 1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。臨床試験及び海外の市販後における有害事象の発現状況を踏まえると、アナフィラキシーを含む過敏症関連事象や脳室内投与用デバイスに関する有害事象について、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤投与時の安全性は許容可能である。なお、最新の臨床試験及び海外市販後における安全性データより、アナフィラキシー反応が2例認められている。いずれの症例もアナフィラキシー反応に対する対処を行うことで回復が認められ、一旦投与中断後に投与が再開されているが、当該事象の発現について留意が必要であり、添付文書における適切な注意喚起が必要である。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。また、専門委員から、本剤が使用される際には脳室内投与デバイスも同時に使用されることから、当該デバイスに関する正しい使い方や注意喚起についても医療現場へ十分なされる必要がある旨の意見が示された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書における注意喚起や本剤の脳室内投与手順に関する資料を用いて医療現場に適切に情報提供することについて申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した。

## 1.3 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考えた。CLN2は重篤な疾患であり、本邦には本疾患を効能・効果として承認された薬剤はない状況である。また、遺伝子組換え hTPP1 酵素前駆体である本薬を脳室内投与とした酵素補充療法により、臨床試験成績からは本剤の一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能である（審査報告（1）の「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）。したがって、CLN2に対する新たな治療選択肢として、本剤を医療現場に提供する意義はある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

## 1.4 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。神経疾患の進行を特徴とする NCL の 1 病型である CLN2 患者を対象とした臨床試験から、本剤を脳室内投与したときの一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能である。以上のことから、本剤の効能・効果を「セロイドリポフスチン症 2 型」とすることに大きな問題はない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

## 1.5 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について、提出された臨床試験成績から、本剤を脳室内投与したときの一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能と判断できることから、当該臨床試験で設定された用法・用量どおりの設定とすることは可能であると考えた。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、用法・用量、及びそれに関連する注意の項を以下のように整備するよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した。

### [用法・用量]

通常、セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、300 mg を 2 週間に 1 回、脳室内投与する。なお、患者の状態、年齢に応じて適宜減量する。

### [用法・用量に関する注意]

- 2歳未満の患者では、下表を参考に減量すること。

年齢	1回投与量
出生～生後 6 カ月未満	100 mg
生後 6 カ月～1 歳未満	150 mg
1 歳～2 歳未満	初めの 4 回目までの投与量：200 mg 5 回目以降の投与量：300 mg

- 通常、注入ポンプを用いて 2.5 mL/時間の速度で投与するが、患者の状態に応じて、投与速度を下げる場合がある。
- 本剤の投与によりアナフィラキシーを含む過敏症反応が発現することがある。症状を軽減させるため、患者の状態を考慮した上で、抗ヒスタミン剤を単独又は解熱鎮痛剤との併用で本剤投与開始 30～60 分前に前投与すること。

### 1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 34 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 35 及び 36 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 34 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>アナフィラキシーを含む過敏症反応</li> <li>医療機器関連合併症（脳室アクセスデバイスからの漏出、医療機器の不具合、髄膜炎を含む感染症など）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>痙攣</li> <li>心疾患／徐脈</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>長期投与時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
・長期投与時の有効性		

表 35 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>一般使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与手順に関する資料（医療関係者向け適正使用ガイド）の作成及び配布</li> </ul>

表 36 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	CLN2 患者
観察期間	本剤投与開始から調査期間終了まで（最長 9 年間）
予定症例数	本剤が投与された全症例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、有害事象、CLN2 臨床評価尺度

## 2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.2.1、CTD5.3.5.2.2、CTD5.3.5.2.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

### [効能・効果]

セロイドリポフスチニ症 2 型

### [用法・用量]

通常、セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、300 mg を2週間に1回、脳室内投与する。  
なお、患者の状態、年齢に応じて適宜減量する。

(下線部変更)

### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

## 別 記

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
AUC	Area under the concentration-versus-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
CI-M6PR	Cation-independent mannose-6-phosphate receptor	カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高血中濃度
CLN2	Neural ceroid lipofuscinosis type 2	セロイドリボフスチン症 2 型
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
EOPC	End of production cell	培養終了時の細胞
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HML	Hamburg motor and language	ハンブルグ運動・言語
hTPP1	Human tripeptidyl peptidase 1	ヒトトリペプチジルペプチダーゼ 1
ICH	International council for harmonisation of technical	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A (R1) ガイ ドライン	— (該当なし)	「『ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価』について」(平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号)
ICH Q5B ガイ ドライン	— (該当なし)	「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」(平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号)
ICH Q5D ガ イドライン	— (該当なし)	「『生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」(平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号)
ITT	Intent-to-treat	—
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
M6P	Mannose-6-phosphate	マンノース-6-リン酸
ML	Motor and language	運動・言語
MLV	Motor, language and vision	運動・言語・視力
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NCL	Neuronal ceroid lipofuscinoses	セロイドリボフスチン症
PT	Preferred terms	基本語
QbD	Quality by design	クオリティー・バイ・デザイン
RPC	Reverse phase chromatography	逆相クロマトグラフィー
SCMAS	Subunit C of mitochondrial ATP synthase	ミトコンドリア ATP 合成酵素のサブユニット C

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
TPP1	Tripeptidyl peptidase-1	トリペプチジルペプチダーゼ 1
UF/DF	Ultrafiltration/diafiltration	限外ろ過／透析ろ過
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	— (該当なし)	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	— (該当なし)	ブリニューラ脳室内注射液 150 mg
本薬	— (該当なし)	セルリポナーゼ アルファ (遺伝子組換え)